# CI 581

(2-orthochloro-phenyl-2-methylamino-cyclohexanon-hydrochlorid)

# Ein neues Kurzanaesthetikum in der klinischen Prüfung

MICHAEL EMMERT

1968

Aus der Anaesthesieabteilung
(Leiter: Priv.-Doz. Dr. A. Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik
der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. F. Holle)

# CI 581
## (2-orthochloro-phenyl-2-methylamino-cyclohexanon-hydrochlorid)
## Ein neues Kurzanaesthetikum in der klinischen Prüfung.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Michael Emmert
aus
Friedrichshafen (Bodensee)

München 1968

UNIV. MEDIZIN BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

| | |
|---|---|
| Berichterstatter: | Priv.-Doz. Dr. A. D o e n i c k e |
| Mitberichterstatter: | Prof. Dr. F. H o l l e |
| Dekan: | Prof. Dr. M a r g u t h |

Tag der Promotion: 8 Oktober 1968

# I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

I. G e g e n w ä r t i g e K e n n t n i s s e
über das Kurzanaesthetikum C I 581

1) C h e m i e ..... 11
2) P h a r m a k o l o g i e ..... 12 - 14
3) Bisherige klinische E r f a h r u n g e n ..
a) Analgetische und anaesthetische Wirkung.. 15
b) Blutdruckerhöhung ..... 15
c) Pulsfrequenzveränderungen ..... 16
d) Atemfrequenzveränderungen ..... 16
e) Psychische Wirkungen ..... 17
f) Krämpfe und Muskelzuckungen ..... 18
g) Reflexe während der Narkosen ..... 18
h) Klinische Laborwerte und Organ - verträglichkeit ..... 19
i) Lokale Verträglichkeit ..... 19
j) Indikationsstellung ..... 20
k) Praemedikation ..... 21
l) Applikationsart ..... 22
m) Dosierung ..... 22
n) Dauer der Narkosen ..... 23

II. A u f g a b e n s t e l l u n g d e r v o r - l i e g e n d e n A r b e i t ..... 24

Seite

III. Methodik der eigenen Untersuchungen

1) Auswahl der Versuchspersonen ..... 25

2) Vorbereitung der Versuchspersonen ..... 25

3) Testmethoden zur Feststellung der Leistungsminderung ..... 26

a) Track-Tracer-Test ..... 26

b) Labyrinth-Test nach Chapius ..... 26

c) Tausend-rückwärts-Zahlentest nach Horatz ..... 26

d) Reaktionstest nach Mirke ..... 27

e) Konzentrations-Leistungstest nach Düker ..... 27

4) Parameter zur Beurteilung der klinischen Verwendbarkeit ..... 27

a) Dauer der Narkosen ..... 27

b) Blutdruck- und Pulsfrequenzveränderungen ..... 27

c) Atemfrequenzveränderungen ..... 27

d) Krämpfe der quergestreiften Muskulatur ..... 27

e) Singultus ..... 27

f) Sehstörungen ..... 28

g) Erbrechen ..... 28

h) Übelkeit ..... 28

i) Lokale Verträglichkeit ..... 28

5) Befragen der Versuchspersonen

a) Fragen nach dem subjektiven Empfinden der Einleitung der Narkose ..... 29

b) Fragen nach dem subjektiven Empfinden des Erwachens aus der Narkose ..... 29

Seite

c) Fragen nach der Bereitwilligkeit zur nochmaligen Narkose mit demselben Narkotikum ..... 29

d) Fragen nach dem Grund der eventuellen Ablehnung 29

e) Fragen nach auffallendem Müdigkeitsgefühl ..... 29

f) Fragen nach Traumerlebnissen während der Narkosen 30

6) Dosierung, Applikationsart 30

7) Versuchsanordnung ..... 30

IV. Eigene Ergebnisse

1) Ermittlung der Leistungsminderung nach Injektion von CI 581 und Methohexital, gemessen 1, 2, 4 und 8 Stunden post injektionem mittels der oben beschriebenen Testmethoden

a) Graphische Darstellungen der Leistungsminderung einzelner Probanden ..... 33-35

b) Graphische Darstellung der Leistungsminderung als Durchschnittswert aller Probanden ..... 36

2) Klinische Beobachtungen

während und nach den durch CI 581 und Methohexital hervorgerufenen Narkosen

A) Dauer der Narkosen

a) Dauer vom Beginn der Injektion bis zum Einsetzen der Bewußtseinsänderung ..... 37

b) Dauer vom Beginn der Bewußtseinsänderung bis zum ersten vokalen Kontakt ..... 37

Seite

c) Dauer vom Beginn der Bewußtseinsänderung bis zur völligen Reorientierung ..... 37

B) Pulsfrequenzänderungen

nach Injektion von CI 581 und Methohexital, gemessen 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30, und 60 Minuten post injektionem

a) Graphische Darstellungen der Pulszahländerungen einzelner Probanden ..... 38-40

b) Graphische Darstellung der Pulszahländerungen als Mittelwerte aller Probanden.... 41

c) Graphische Darstellung der Mittelwerte der prozentualen Pulszahländerungen aller Prob.... 42

C) Blutdruckveränderungen

nach Injektion von CI 581 und Methohexital, gemessen 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30 und 60 Minuten post injektionem

a) Graphische Darstellungen der Blutdruckveränderungen einzelner Probanden ..... 43-45

b) Graphische Darstellung der Mittelwerte der Blutdruckveränderungen aller Probanden ..... 46

c) Graphische Darstellung der Mittelwerte der Veränderungen des systolischen Blutdruckes in Prozenten ..... 47

d) Graphische Darstellung der Mittelwerte der Veränderungen des diastolischen Blutdruckes in Prozenten ..... 48

Seite

D) Atemfrequenzänderungen

nach Injektion von CI 581 und Methohexital, gemessen 1, 3, 5, 10 Minuten post injectionem

a) Tabellarische Übersicht über die Atemfrequenzänderungen aller zwölf Probanden ..... 49

b) Graphische Darstellung der Mittelwerte der Atemfrequenzänderungen aller zwölf Probanden .. 50

E) Krämpfe während der CI 581 - und Methohexital-Narkosen

a) Übersicht über Zeitpunkt, Art und Schweregrad der aufgetretenen Krämpfe ..... 51

F) Singultus während und nach den CI 581 - und Methohexital-Narkosen

a) Übersicht über Zeitpunkt und Schweregrad der Singultuserscheinungen ..... 52

G) Sehstörungen im Anschluß an das Erwachen aus den CI 581 - und Methohexital-Narkosen

a) Übersicht über Art, Dauer und Schweregrad der aufgetretenen Sehstörungen ..... 53

H) Erbrechen im Anschluß an das Erwachen aus den CI 581 - und Methohexital-Narkosen

a) Übersicht über Zeitraum und Schweregrad des Erbrechens ..... 54

Seite

I) Übelkeit im Anschluß an das Erwachen aus den CI 581 - und Methohexital-Narkosen

a) Übersicht über Dauer und Schweregrad der aufgetretenen Fälle von Übelkeit ..... 55

J) Lokale Verträglichkeit von CI 581 und Methohexital

a) Übersicht über das Auftreten von lokalen Reizerscheinungen ..... 56

3) Subjektive Aussagen der Probanden

A) Empfinden der Narkosen durch die Probanden

a) Die Antworten der Probanden auf die Frage, ob sie die Einleitung der Narkose als angenehm, unangenehm oder indifferent empfunden hätten ..... 57

b) Die Antworten der Probanden auf die Frage, ob sie das Erwachen aus der Narkose als angenehm, unangenehm oder indifferent empfunden hätten ..... 57

c) Die Antworten der Probanden auf die Frage, ob sie die Narkosen mit CI 581 und Methohexital nochmals machen lassen würden ..... 58

d) Die Antworten der Probanden, die auf die Frage c) mit "nein" geantwortet haben ..... 58

Seite

B) Gefühl der M ü d i g k e i t der Probanden nach dem Erwachen aus den CI 581 - und Methohexital-Narkosen 1, 2, 4, 8 und 24 Stunden post injectionem

a) Übersicht über Dauer und Schweregrad von den Probanden angegebenen Müdigkeit..... 59

C) T r a u m e r l e b n i s s e der Probanden nach Injektion von CI 581

a) Beschreibungen der Trauminhalte und der Farb-, Hör- und Bewegungseindrücke in den Träumen..... 60 - 61

b) Die Antworten auf die Frage, ob die Probanden den Traum als angenehm, unangenehm oder indifferent empfunden hätten..... 60 - 61

c) Ähnlichkeiten in den Traumerlebnissen ..... 62

d) Bericht eines Selbstversuches..... 63

V. D i s k u s s i o n d e r e i g e n e n U n t e r s u c h u n g e n

1) Diskussion der in "Medical Summary" (29) veröffentlichten Beurteilungen von CI 581 ..... 64

2) a) Diskussion der Leistungsminderung nach den CI 581 - und Methohexital-Narkosen ..... 65

b) Diskussion der Wirkungen und "Nebenwirkungen" der CI 581 - und Methohexital-Narkosen ..... 65 - 70

Seite

c) Diskussion des subjektiven Empfindens der CI 581- und Methohexital-Narkosen ... 70 - 71

VI. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

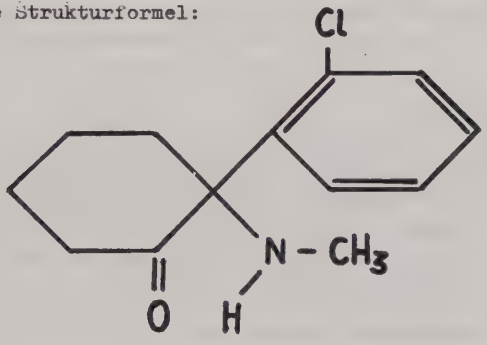
Zusammenfassende Übersicht der eigenen Untersuchungsergebnisse .....72 - 74

VII. Literaturnachweis ..... 75 - 81

# I. Gegenwärtige Kenntnisse über das Kurzanaesthetikum CI 581

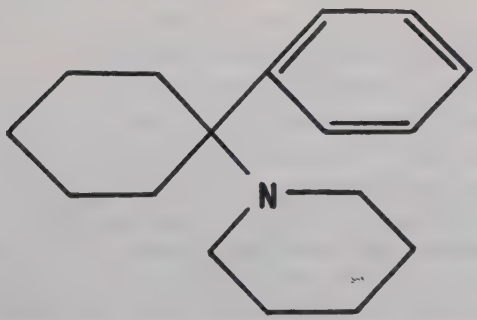
## 1) Chemie

CI 581 ist eine interne Bezeichnung der Firma Parke, Davis & Co in Ann Arbor, Michigan (USA), für 2-orthochlorophenyl-2-methylamino-cyclohexanon-hydrochlorid.
Es hat die Strukturformel:




CI 581

CI 581 ist eine weiße, kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 259° C. Sie ist bis zu 20 % als klares, farbloses Kolloid in Wasser löslich. Eine 10 %-ige wässrige Lösung hat einen pH-wert von 3,5.
CI 581 ist ein Derivat des Phencyclidin (CI 395, Sernyl$^{R}$). Es ist entstanden auf der Suche nach einem Abkömmling des Phencyclidin, welches die starke anaesthetische Wirkung beibehalten, die unerwünschten halluzinogenen und krampferzeugenden Nebenwirkungen aber verlieren sollte.
Phencyclidin hat folgende Strukturformel:




PHENCYCLIDIN

## I / 2 P h a r m a k o l o g i e

Alle zur Phencyclidin-Gruppe gehörenden Pharmaka haben ähnliche Wirkungen auf den menschlichen Organismus. Bei qualitativ gleichen Eigenschaften, lassen sich jedoch im Wirkungsgrad quantitative Unterschiede feststellen.

Die wichtigsten pharmakologischen Kennzeichen der Phencyclidin-Gruppe sind einerseits die klinisch verwendbaren, stark analgetischen und narkotischen Effekte, andrerseits die unerwünschten krampferzeugenden und halluzinogenen Nebenwirkungen.

Greifenstein (14) hat als erster Phencyclidin und Phencyclohexamin klinisch als Kurzanaesthetika verwendet. Die oft langanhaltenden halluzinogenen und krampferzeugenden Wirkungen beider Präparate verhinderten jedoch eine weitere klinische Anwendung.

McCarthy (25) suchte dann nach Derivaten, die eine ähnliche narkotische Wirkung wie Phencyclidin und Phencyclohexamin, aber geringere Nebenwirkungen hätten. Dabei stieß er auf 2-orthochlorophenyl-2-methylamino-cyclohexanon-hydrochlorid (CI 581), das seiner Ansicht nach die gewünschten Forderungen erfüllt. CI 581 hat fünfmal schwächere analgetische und anaesthetische Wirkungen als Phencyclidin; aber selbst in großen Dosen ruft CI 581 nicht die Krämpfe hervor, wie sie nach Phencyclidin zu beobachten sind. Auch die psychosomimetischen Wirkungen sind nach CI 581 bedeutend schwächer als nach Phencyclidin. Als weiterer Vorteil erscheint, daß CI 581 im Organismus rasch abgebaut wird. Dadurch werden kurze und leicht kontrollierbare Narkosen ermöglicht.

Statt sedativer und hypnotischer Wirkungen scheinen die Phencyclidin-Derivate kataleptische Effekte hervorzurufen. Nach Corssen und Domino ( 8 ) "ändern die zur Phencyclidin-Gruppe gehörenden Pharmaka die Reaktionslage des ZNS" und "regen es zu vielfältigen Sinnesimpulsen an". Dabei wird "keine Sinnesblockade" hervorgerufen. Diese Auffassung wird durch die Tatsache bestätigt, daß während der Phencyclidin-Narkosen die motorischen Reflexe völlig intakt, oft sogar hyperaktiv sind.

Corssen und Domino sind der Ansicht, daß die Phencyclidin-Derivate die Koordination von afferenten Impulsen in den Assoziationsbereichen hemmen. So sprechen die beiden Forscher von "bewußtseinsspaltender" und "dissoziativer" Anaesthesie.

Andere wichtige Angriffspunkte des CI 581 sind das Vasomotoren- und das Atemzentrum: CI 581 bewirkt eine langanhaltende Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdruckes, eine Beschleunigung der Herzfrequenz und eine geringfügige Hemmung des Atemzentrums.

Eine Wirkung auf das Vestibularis-System und eine geringere Wirkung auf das Brechzentrum sind ebenfalls erkennbar.

Die bisherigen klinischen und labortechnischen Untersuchungen nach CI 581 - Narkosen lassen keine toxischen Wirkungen auf die Organe erkennen. Die Laborwerte des Harnes und des Gesamtblutes halten sich in physiologischen Grenzen.

Lokale Reizerscheinungen an den Injektionsstellen kommen in seltenen Fällen vor.

Resorption und Verteilung des CI 581 im Organismus

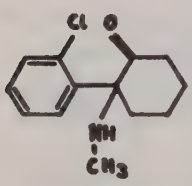
Chen, Glazko und Kaump (6) konnten im Tierversuch nachweisen, daß CI 581 sowohl nach oraler wie auch nach parenteraler Zufuhr rasch resorbiert wird. 15 Minuten nach Injektion fanden sie die höchsten Konzentrationen von CI 581 im Körperfett, in der Leber und in den Nieren. Niedrigere Konzentrationen wurden in der Milz, in den Lungen, im Hirn, im Herz und in der Skelettmuskulatur festgestellt. Die niedrigsten Konzentrationen waren im Blutplasma zu finden. In allen untersuchten Geweben fiel die Konzentration mit gleicher Geschwindigkeit ab.

In derselben Versuchsreihe konnte festgestellt werden, daß auch eine rasche Diaplazentarresorption erfolgt.

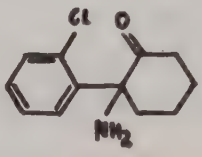
Abbau von CI 581 im Organismus

Kaump und Mitarbeiter (19) haben nachgewiesen, daß CI 581 sehr rasch in nierengängige Metaboliten umgewandelt wird.
Nach außerordentlich großen Dosen von CI 581 erfolgt auch eine Ausscheidung von CI 581 im Harn in unveränderter Form.

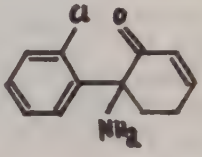
Kaump und Mitarbeiter konnten aus Affenharn zwei Abbauprodukte des CI 581 isolieren: der erste Metabolit entsteht durch Demethylierung des CI 581 und liegt als freies Amin vor; der zweite Metabolit wird durch Oxydation des Amins gebildet. Nachfolgend sind die Strukturformeln der beiden Metaboliten dem CI 581 gegenübergestellt.




CI 581




Metabolit I




Metabolit II

## Toleranzentwicklung

Im Tierversuch ließ sich zeigen (20), daß nach CI 581 - Dosen, die Narkosen von etwa einstündiger Dauer hervorriefen, bei Wiederholung an sechs aufeinanderfolgenden Tagen noch keine deutliche Toleranzentwicklung zu erkennen ist.
Bei gleichen CI 581 - Dosen wurden bei den Versuchstieren an den sechs Tagen folgende Narkosezeiten ermittelt:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Narkosedauer | am 1. Tag | : | 59 ± 4 | Min., |
| " | " 2. " | : | 58 ± 7 | " , |
| " | " 3. " | : | 58 ± 3 | " , |
| " | " 4. " | : | 54 ± 4 | " , |
| " | " 5. " | : | 50 ± 2 | " , |
| " | " 6. " | : | 58 ± 5 | " . |

## Lokale Verträglichkeit

Kaump (21) hat die lokale Verträglichkeit von CI 581 durch intraarterielle Injektionen an Ratten und Hunden geprüft. Bei einer von sieben Ratten zeigte sich eine lokale Gefäßschädigung mit Verlust von elastischen Fasern und späterer Fibrinisierung.

Bei allen Hunden waren am ersten Tag nach den Injektionen leichte perivaskuläre Hämorrhagien festzustellen. Nach drei - sieben Tagen zeigte sich eine leichte perivaskuläre Proliferation von fibroelastischem Bindegewebe.

## I / 3 Bisherige klinische Erfahrungen mit CI 581

### a) Analgetische und anaesthetische Wirkung

Während die Barbiturate keine analgetische Komponente besitzen ( 22), sondern lediglich sedativ, hypnotisch und narkotisch wirken, hat CI 581 neben seiner narkotischen, auch eine starke analgetische Wirkung. Bjarnesen und Corssen ( 1 ) betonen, daß es bei Injektionen von CI 581 keiner Ergänzung durch die herkömmlichen Analgetika bedarf.
Domino, Chodoff und Corssen ( 11 ) haben festgestellt, daß ein "beachtlicher Grad der Analgesie" durch CI 581 hervorgerufen werden kann, ohne ein Koma zu erzeugen. Dies wurde erreicht, indem den Versuchspersonen 100 mg CI 581, gelöst in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung, durch Tropfinfusion verabreicht wurde (125 - 180 Tropfen pro Minute). Die Versuchspersonen zeigten während 10 Minuten eine für Operationszwecke ausreichende Analgesie. Während dieser Zeit antworteten die Versuchspersonen auf Fragen, wenn auch "in etwas verworrener Sprache".

### b) Blutdruckerhöhung nach CI 581

Übereinstimmend berichten die Untersucher (2,11,29) von einem Anstieg des systolischen und des diastolischen Blutdruckes.

Corssen und Domino ( 8 ), die von einer "bemerkenswerten" Blutdruckerhöhung sprechen, stellen fest, daß diese Erhöhungen bei manchen Probanden "alarmierend" gewesen seien, bei anderen dagegen seien die Erhöhungen kaum bemerkbar gewesen. Die beiden Forscher betonen, daß es zu den stärksten Blutdruckerhöhungen dann kommt, wenn die intravenöse Injektion schnell erfolgt (10 bis 30 Sek.). Jedoch läßt sich nach Angaben von Corssen und Domino auch bei noch so langsamer Injektion (5 Min.) eine "signifikante Erhöhung der Blutdruckwerte bei manchen Probanden nicht vermeiden".

Corssen, Domino und Bjarnesen (28) konnten weiter feststellen, daß intramuskuläre Injektionen, die besonders bei Säuglingen und Kleinkindern angewandt werden, den Blutdruck in weit geringerem Maße erhöhen. Sie lassen die Frage offen, ob dies auf die verminderte Geschwindigkeit der Resorption oder auf die andere Reaktionslage des kindlichen Organismus zurückzuführen sei.
In der von der Research Division der Parke, Davis & Company veröffentlichten "Medical Summary" (29) sind die Veränderungen des Blutdruckes bei 1464 Anaesthesieverfahren mit CI 581 veröffentlicht. Für den systolischen Blutdruck wurde vor den Narkosen ein Mittelwert von 115 mm Hg ermittelt. Nach den CI 581-Injektionen stieg der systolische Blutdruck auf einen Mittelwert von 144 mm Hg an. Die Skala der Blutdruck-Maximalwerte reichte bei den 1464 Patienten von 70 mm Hg bis 286 mm Hg.
Für den diastolischen Blutdruck wurde vor den Narkosen ein Mittelwert von 69 mm Hg errechnet. Nach den CI 581-Injektionen stieg der Mittelwert des diastolischen Blutdruckes auf 89 mm Hg an. Die Einzelwerte des diastolischen Blutdrucks reichten von 25 mm Hg bis 160 mm Hg.

c) Pulsfrequenzveränderungen

Parallel zu den Erhöhungen des Blutdruckes sind von allen Untersuchern (2,11,29) Erhöhungen der Pulsfrequenz beobachtet worden. Über den Wirkungsmechanismus dieser Frequenzerhöhung wird nichts berichtet.
Nehmen wir wieder die Ergebnisse, die im oben erwähnten "Medical Summary" zusammengefaßt sind, so finden wir bei den 1464 Patienten vor den Narkosen eine mittlere Pulsfrequenz von 95 Schlägen in der Minute; nach den CI 581 Injektionen stieg die mittlere Pulsfrequenz auf 118 Schläge in der Minute an.

d) Atmungveränderungen

Greifenstein (14) bezeichnet es als einen der Vorteile von CI 581 gegenüber den gegenwärtig angewandten Anaesthetika, daß nach CI 581 eine ausreichende Ventilation beibehalten wird und daß nur eine vorübergehende Atemschwäche eintritt.

Nach Corssen ( 8 ) erfolgt der Eintritt der Atemschwäche in der ersten Minute nach Beendigung der Injektion und dauert eine bis drei Minuten an. Nach den Messungen von Corssen halten sich $pO_2$, $pCO_2$ und der pH-Wert in physiologischen Grenzen.

Domino, Chodoff und Corssen ( 11 ) stellten ein durchschnittliches Absinken der Atemfrequenz von 18 Atemzügen pro Minute vor der Narkose, auf 10 Atemzüge pro Minute nach den CI 581 Injektionen während der ersten und zweiten Minute nach Beendigung der Injektion fest. Nach den Veröffentlichungen dieser Autoren kehrt die Atemfrequenz nach drei bis fünf Minuten auf ihren Ausgangswert zurück.

e) Psychische Störungen nach CI 581

Nach übereinstimmenden Berichten der klinischen Untersucher (1,8,29) haben die meisten erwachsenen Personen in der Phase des Erwachens aus den CI 581 - Narkosen lebhafte Träume. Einige der Patienten beschrieben diese Träume als "unterhaltsam", andere schilderten sie als "schrecklich". In der Regel dauerten diese Traumperioden fünf und fünfzehn Minuten; danach kehrten die Patienten prompt in die Wirklichkeit zurück und waren völlig klar und koordiniert. Diese Träume spielten sich häufig in einer irrealen Sphäre ab. Zur Veranschaulichung seien zwei Beobachtungen von Corssen und Domino ( 8 ) wiedergegeben: zwei Patienten mittleren Alters zeigten beim Erwachen aus den Narkosen Anzeichen von schizoidem Benehmen. Beide glaubten im Weltraum zu schweben. Sie waren von der Angst beseelt, daß sie sterben und in die Hölle fliegen würden. Bei dem einen Patienten dauerte dieser Zustand nur wenige Minuten. Beim anderen Patienten dauerte dieses Stadium des Träumens und die Erregung vierzig Minuten an; danach kehrte er abrupt in die Wirklichkeit zurück.
Nach Corssen werden diese Furcht- und Erregungszustände dadurch ausgelöst, daß die Patienten nicht in der Lage sind, die verschiedenen afferenten Impulse zu vereinigen und deshalb ängstlich reagieren.
Corssen bezeichnet es deshalb als bedeutungsvoll, daß die Patienten in der Erwachensphase keinen akustischen und visuellen Reizen ausgesetzt werden.

f) **Krämpfe und Muskelzuckungen nach CI 581**

Gegenüber Phencyclidin ist CI 581 weniger krampferzeugend. Es gibt jedoch eine Reihe von klinischen Berichten, die auf das Auftreten von Muskelzuckungen, besonders im Bereich des Nervus facialis und des Plexus brachialis hinweisen.
Unter Protokoll 581-5 (29) wird von zwei Patienten berichtet, die im einen Falle während zwanzig Minuten, im anderen Falle während zehn Minuten Zuckungen im Bereich der vom Facialis versorgten Muskulatur hatten.
Helrich berichtet unter Protokoll 581-8 (29) von konvulsiven Bewegungen zweier Patienten nach intramuskulärer Verabreichung von CI 581. Etwa vier Minuten nach Beginn der Injektion zeigte ein Patient krampfartige Bewegungen an Händen und Armen, die sich bis zum Schultergürtel ausdehnten. Der Krampf dauerte nur kurze Zeit; er ähnelte nach Ansicht Helrich's einem grand-mal-Anfall. Ein anderer Patient wies ruckartige konvulsive Bewegungen auf, die sich bei weiteren Injektionen von CI 581 wiederholten. Wegen dieser Konvulsionen zog es der Untersucher vor, die Anaesthesie mit Cyclopropan weiterzuführen.

g) Reflexe während der CI 581 - Narkosen

Domino, Chodoff und Corssen (11) haben beschrieben, daß während der CI 581-Narkosen die protektiven Reflexe, wie Pharyngeal-, Laryngeal-, Augenlid- und Corneal-Reflex während der Gesamtdauer der Anaesthesie erhalten bleiben.
Der Achillessehnen- und Patellar-Reflex sind meistens sogar verstärkt.
Djarnesen und Corssen (2) bezeichnen es als bedeutsam, daß auf Grund der Erhaltung der Schutzreflexe Operationen im Bereich des Kopfes und des Halses durchgeführt werden können, ohne daß eine Intubation erfolgt.

h) Klinische Laborwerte und Organverträglichkeit

Die zahlreichen Untersucher (3,6,9,29), die die klinischen Laborwerte nach CI 581 - Injektionen überprüft haben, kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß CI 581 auf die Leber- und Nierenfunktion, den Elektrolythaushalt und das Gesamtblutbild "keine signifikant toxische Wirkung" ausübt.
Aus der von Domino, Chodoff und Corssen ( 11 ) veröffentlichten Tabelle geht hervor, daß der Hämoglobinwert, der Hämatokrit, die Erythrozyten- und Leukozytenzahl, die Werte der SGOT, der SGPT und der alkalischen Phosphatase, sowie der Natrium- und Kaliumspiegel des Serums nach CI 581 - Injektionen leicht erhöht sind.

| | Hb | Hämato-krit | Erythr. | Leuko. | SGOT | SGPT | Alkal. Phos. | Na | K | Cl |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| vor der Narkose | 14,6 gr/% | 44 | 5,11 Mill. | 8000 | 14 | 12 | 7,8 | 145 | 4,6 | 109 |
| 2-3 Tage nach d.N. | 15,3 | 47 | 5,30 Mill. | 9100 | 16 | 14 | 8,8 | 146 | 5,0 | 107 |
| 7 Tage nach d.N. | 14,8 | 45 | 5,21 Mill. | 9100 | 16 | 13 | 8,9 | 144 | 4,8 | 107 |

i) Lokale Verträglichkeit

Nach den Berichten der meisten Untersucher hatten die CI 581 - Injektionen keine lokalen Reaktionen zur Folge. Es liegen jedoch auch Berichte über lokale Exantheme vor.
Bjarnesen ( 2 ) berichtet von gelegentlichem Brennen entlang den Venen nach CI 581 - Injektionen.

Hunt berichtet unter Protokoll 581-64,65 und 66 (29) von Schmerzen, die nach CI 581 - Injektionen entlang den Venen aufgetreten sind. Derselbe Untersucher hat auch das Auftreten einer "riesigen Nesselsucht" entlang der Vene nach CI 581 - Injektionen beobachtet.

j) Indikationsstellung

Zur Charakterisierung der Indikationsstellungen für CI 581 seien nachfolgend vier Berichte von klinischen Prüfungsgruppen (1 - 4) wiedergegeben:

1) Corssen und Domino ( 8 ) berichten von 133 chirurgischen Eingriffen an 130 Patienten im Alter von sechs Wochen bis 86 Jahren. Von diesen 130 Patienten waren 29 Patienten jünger als zwei Jahre und zwölf Patienten waren älter als 66 Jahre. Die 133 chirurgischen Eingriffe verteilten sich auf folgende Gebiete:

| Anwendungsgebiet | Art des Eingriffs | Anzahl der Patienten |
|---|---|---|
| Allgemeine Chirurgie | Einschnitte an Abszessen, Hautverpflanzungen, Entfernung von Sigmoidal-Polypen. | 7 Patienten |
| Orthopädie | Reposition von Frakturen, Behandlung von eingefrorenen Gelenken. | 17 Patienten |
| Urologie | Cystocopien, Probeexcissionen aus Blase und Prostata, Meatomien, Orchitomien. | 48 Patienten |
| Ophthalmologie | Augendruckmessungen, Gonioscopien, Entfernung von Cornealnähten. | 31 Patienten |
| Oto-Laryngologie | Myringektomien, Sondierung der Tränendrüsen, Probeexcissionen aus der Zunge, Entfernung von Papillomen auf den Stimmbändern. | 8 Patienten |
| Kieferchirurgie | Extraktion von Zähnen, Trocknen von submandibulären Abszessen. | 8 Patienten |
| Neurologie | Pneumoencephalogramme | 14 Patienten |
| | zusammen | 133 Patienten |

2) Falls, Hoy und Corssen ( 13 ) berichten von zahlreichen Anaesthesie-Verfahren mit CI 581 bei ophthalmologischen Eingriffen.

3) In "Medical Summary: CI 581 a shortacting anesthetic" ( 29 ) sind die Ergebnisse enthalten, die in 1464 Anaesthesieverfahren mit CI 581 an 1445 Patienten in 16 verschiedenen Kliniken und Krankenhäusern in den Vereinigten Staaten, in Mexiko, in Australien, in Japan und in Persien gemacht wurden.
Die 1464 Anaesthesieverfahren verteilen sich auf folgende medizinische Fachgebiete:

| | | |
|---|---|---|
| Operationen im dermatologischen Bereich | 142 | Anaesthesieverfahren |
| " der Skelettmuskulatur | 98 | " |
| " des Respirationstraktes | 30 | " |
| " des Herzgefäßsystemes | 26 | " |
| " des Verdauungstraktes | 153 | " |
| " des Urogenitalsystems | 163 | " |
| " im gynäkologischen Bereich | 544 | " |
| " des Nervensystems | 48 | " |
| " der Sinnesorgane | 225 | " |
| Anaesthesien an Versuchspersonen | 6 | " |
| nicht spezifiziert | 29 | " |
| zusammen | 1464 | Anaesthesieverfahren |

4) Bjarnesen und Corssen ( 1 ) berichten von 151 Anaesthesieverfahren an 34 Personen mit CI 581 im Rahmen der Behandlung von Verbrennungen verschiedenen Schweregrades. Von den 34 behandelten Personen waren 20 unter 10 Jahre alt. Von den 151 Anaesthesieverfahren waren 144 wegen Hautverpflanzungen notwendig; die restlichen sieben Anaesthesieverfahren wurden anläßlich der Behandlung von Verbrennungen der Muskulatur und der Gelenke gemacht.

k) Praemedikation

Aus Medical Summary ( 29) geht hervor, daß in 84 % der Fälle vor den CI 581 - Injektionen eine Praemedikation erfolgte. Das am häufigsten allein oder in Kombination mit anderen Präparaten benutzte Medikament war Atropin in 62 % der Fälle. Atropin allein wurde 18 % der Patienten gegeben.
Analgetica war die am zweithäufigsten zur Praemedikation verwendete Arzneimittelgruppe. Bei 11 % der Patienten wurden Analgetica allein zur Praemedikation verwendet.

Die am häufigsten benutzten Kombinationen waren Atropin in Verbindung mit Hypnotica in 21 % der Fälle. Atropin und Analgetica wurden in 12 % der Fälle, und Atropin und Tranquilizer in 7 % der Fälle kombiniert.
Bei 16 % der Patienten wurde keine Praemedikation vorgenommen.

l) Applikationsart

Die Applikation von CI 581 erfolgte sowohl intravenös, wie auch intramuskulär. Der intramuskuläre Weg wurde bei Säuglingen und Kleinkindern gewählt, bei denen die intravenöse Injektion schwer oder unmöglich war. Beispielsweise wurde bei den 1464 Anaesthesien (29) in 1157 Fällen, das sind 79 %, der intravenöse Weg eingeschlagen; in 16,6 % der Fälle erfolgte eine intramuskuläre Applikation und 4,4 % der Fälle sind nicht spezifiziert.

m) Dosierung

Bei den ersten pharmakologischen Untersuchungen an männlichen Gefängnisinsassen konnten Domino, Chodoff und Corssen ( 11) feststellen, daß bei Dosen von 0,1 mg / pro Körpergewicht bei allen Versuchspersonen keine signifikanten Veränderungen des Bewußtsein-Niveaus hervorgerufen werden. Bei Applikation von 0,5 mg / pro kg Körpergewicht zeigte die Hälfte der Versuchspersonen einen Schwund des Bewußtseins. Bei Dosen von 1,0 mg / pro kg Körpergewicht wurden Narkosen von 3 - 10-minütiger Dauer, bei Dosen von 1,5 mg / pro kg Körpergewicht wurden solche von durchschnittlich 9,1 - minütiger Dauer und bei Dosen von 2,0 mg / pro kg Körpergewicht Wurden Narkosen von durchschnittlich 10 - minütiger Dauer hervorgerufen.
Nach Corssen ( 8 ) ist die optimale Dosis für Erwachsene bei i.v. Applikation 0,5 bis 0,75 mg / pro lb Körpergewicht (1 lb = 0,4536 kg). Für Kinder ist seiner Ansicht nach bei i.v. Applikation von 1 mg / lb Körpergewicht optimal.
Bei i.m. Applikation für Kleinkinder und Säuglinge empfiehlt Corssen 4 - 5 mg /pro lb Körpergewicht.
Bei den oben erwähnten 16 klinischen Versuchsserien ( 29 ) wurde übereinstimmend bei i.v. Applikation 1 mg / pro kg Körpergewicht injiziert. Dieser Initialdosis wurden weitere, kleinere Dosen je nach Notwendigkeit hinzugefügt. Die mittleren Gesamtdosen lagen bei 2,0 mg / pro kg Körpergewicht.

Bei i.m. Injektion betrug die Initialdosis 3 - 10 mg / pro kg Körpergewicht; die durchschnittlichen Gesamtdosen lagen bei 9,6 kg / pro kg Körpergewicht

n) Dauer der Narkosen

Bei den Narkosen, die durch eine Initialdosis von 1 mg / pro kg Körpergewicht mit Nachinjektionen bei Bedarf erzielt wurden, war die mittlere Narkosendauer 6,8 Minuten.
62 % der Eingriffe dauerten nicht länger als 15 Minuten.
92 % der Eingriffe dauerten nicht länger als 60 Minuten.

Bei den Injektionen von 0,5 - 0,75 mg / pro lb Körpergewicht, fand Corssen ( 8 ) bei i.v. Applikation eine Narkosendauer von 5 - 8 Minuten.
Bei i. m. Applikation von 4 - 5 mg / pro lb Körpergewicht betrug die Narkosedauer 10 - 20 Minuten.

## II. A u f g a b e n s t e l l u n g d e r v o r l i e g e n d e n A r b e i t

In einer Versuchsreihe an freiwilligen, gesunden Probanden soll das in den USA in den Jahren 1959 - 1965 entwickelte und als Kurznarkotikum empfohlene Phencyclidin-Derivat CI 581 mit dem seit 1957 klinisch als Kurznarkotikum verwendeten Barbiturat Methohexital verglichen werden.

Dabei soll geprüft werden:

a) In welchem Ausmaß und wie lange treten nach CI 581- und Methohexital-Narkosen Leistungsminderungen auf und nach welcher Zeit sind die ambulant behandelten Patienten infolgedessen wieder straßen- und verkehrsfähig?

b) Welche klinischen Wirkungen und Nebenwirkungen haben diese Narkotika; wie verhalten sich Herz, Kreislauf, Atmung, Körpermotorik, Psyche und Allgemeinbefinden?

c) Wie empfindet der Proband subjektiv die beiden Narkosen?

## III. Methodik der eigenen Untersuchungen

### 1. Auswahl der Versuchspersonen

Für die Untersuchungen wurden zwölf Medizinstudenten, - neun männliche und drei weibliche - , im Alter von 22 - 25 Jahren ausgesucht, die sich freiwillig, gegen ein Honorar, dafür zur Verfügung gestellt hatten. Als Auswahl-Kriterien galten ein subjektiv guter physischer und psychischer Allgemeinzustand. Außer Befragen nach durchgemachten schweren Erkrankungen und nach überdurchschnittlich großem Alkohol- und Medikamenten-Konsum, wurden keine genaueren Anamnesen erhoben.

### 2. Vorbereitung der Versuchspersonen

Die zur Prüfung der Leistungsminderung im Anschluss an das Erwachen aus den Narkosen benützten Testmethoden wurden mit den Probanden jeweils am Tage vor der Narkose so lange geübt, bis bei nochmaliger Durchführung desselben Tests, ein besseres Resultat nicht mehr zu erzielen war. Diese Resultate wurden dann als Basiswerte für die Berechnung des Leistungsabfalls nach den Narkosen festgehalten.

Die Versuchspersonen wurden gebeten, 24 Stunden vor dem Versuch weder Alkohol, noch Medikamente zu sich zu nehmen. Sie wurden außerdem angehalten, zu dem jeweils morgens 8 Uhr beginnenden Versuch nüchtern zu erscheinen und vor dem Versuch nicht zu rauchen.

Eine Praemedikation irgendwelcher Art erfolgte nicht.

3. Testmethoden zur Feststellung der Leistungsminderung

Die fünf nachfolgend beschriebenen Testmethoden haben sich bei ähnlichen Untersuchungen ( 28 ) bewährt und werden deshalb übernommen.

a) Track-Tracer-Test ( 17 ) .....

Die Versuchsperson soll in möglichst kurzer Zeit die auf einer Tafel vorgezeichnete unregelmäßige Schlangenlinie mit einem Kontaktstift abfahren. Zu beiden Seiten dieser Schlangenlinie sind, ähnlich den Torstöcken einer Slalompiste, Kontaktpunkte angebracht. Berührt die Versuchsperson einen solchen Punkt mit dem Kontaktstift, so wird dies auf elektrischem Wege über ein Zählwerk als Fehler registriert.
Bewertet werden bei diesem Test: die benötigte Zeit und die Anzahl der Fehler. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe einer Umrechnungstabelle nach Chapius.
Geprüft wird durch den Track-Tracer-Test die sensomotorische Koordination.

b) Labyrinth-Test nach Chapius ( 4 ) .....

Die Versuchsperson hat hierbei die Aufgabe, mit einem Schreibstift vom Zentrum dreier vorgezeichneter Labyrinthe in möglichst kurzer Zeit den Weg nach außen zu finden. Die drei Labyrinthe haben quadratische Form und sie steigern sich in Umfang und Schwierigkeitsgrad. Auch hier sind Fehler und Zeit Ausdruck der Leistung.

Je nach der Tiefe des Eindringens in einen Irrweg sind die Fehlerwerte gestaffelt von 1/2 - 2 Fehler. Die Auswertung erfolgt nach einer Umrechnungstabelle von Chapius.
Der Labyrinth-Test prüft Situationsüberblick und Kombinationsgabe.

c) Tausend-rückwärts-Zahlentest nach Horatz ( 17 ) .....

Die Versuchsperson schreibt die natürliche Zahlenreihe von 1000 ab rückwärts, soweit sie während der Zeit von

einer Minute kommt. Es besteht die Zusatzbedingung, daß alle durch fünf teilbaren Zahlen links, am Anfang der jeweiligen Zahlenreihe stehen sollen.
Die Bewertung ergibt sich aus der Anzahl der in einer Minute geschriebenen Zahlen, minus der Anzahl der gemachten Schreib-, Zahl- und Bildfehler. Ein Schreibfehler liegt vor, wenn die Versuchsperson eine falsche Zahl schreibt, sie aber anschließend verbessert; dafür wird ein halber Minuspunkt angerechnet. Als Zahlfehler gilt, wenn die Versuchsperson eine Zahl schreibt, die nicht in die natürliche Zahlenreihe von tausend rückwärts gehört; hierfür wird ein Minuspunkt abgezogen. Lässt die Versuchsperson die Bedingung außer acht, Fünferkolonnen einzuhalten und alle durch fünf teilbaren Zahlen vorne links zu schreiben, so wird dies als Bildfehler bewertet und zwei Minuspunkte abgezogen.
Der Zahlentest nach Moratz stellt die geringsten Anforderungen dieser Testserie. Er prüft im wesentlichen Situationsüberblick, visuelle Orientierung und abstraktes Vorstellungsvermögen.

d) Reaktionstest nach Mirke ( 28) .....

Die Versuchsperson steht vor einem Kasten mit drei Reihen von Lämpchen, deren Deckgläser teils mit verschiedenen Symbolen (□ X ◇ ), teils mit verschiedenen Farben (rot, grün, gelb) versehen sind. In unregelmäßiger Folge leuchten die Lämpchen für die Dauer etwa einer Sekunde nacheinander auf. Jedem Lämpchen ist ein "Löschknopf" zugeordnet. Die Löschknöpfe befinden sich in einer Reihe unterhalb der beiden Lämpchenreihen.
Die Versuchsperson hat die Aufgabe, auf fünfzig hintereinander folgende Lichtsignale die entsprechenden Löschknöpfe zu drücken, solange das Lämpchen noch brennt. Ein elektrisches Zählwerk registriert die richtig und rechtzeitig beantworteten Lichtsignale.
Der Reaktionstest nach Mirke prüft die Reaktionsschnelligkeit auf visuelle Reize.

e) Konzentrations- Leistungs-Test nach Düker ( 12) .....

Die Versuchsperson soll in möglichst kurzer Zeit 150 einfache Rechenaufgaben im Kopf lösen. Die Aufgabe besteht aus

zwei Zahlenreihen mit je drei Zahlen, positiven und negativen, jede Zahl absolut kleiner als zehn. Nacheinander soll der Zahlwert der beiden Reihen im Kopf errechnet und dann jeweils die kleinere von der größeren Zahl abgezogen werden. Nur das so erhaltene Ergebnis wird in ein Kästchen eingetragen. Bewertet werden die benötigte Zeit und die gemachten Fehler.
Der Konzentrations-Leistungs-Test nach Düker stellt die größten Anforderungen dieser Testreihe. Er prüft die allgemeine psychische Leistungsfähigkeit. Dabei werden ein geordnetes Zusammenwirken von Auffassen, Rechnen, Merken, Vorstellen und Wollen verlangt.

4. Parameter zur Beurteilung der klinischen Verwendbarkeit

a) Dauer der Narkosen

Gemessen wurden erstens die Zeitabstände vom Beginn der Komata bis zum ersten vokalen Kontakt mit den Versuchspersonen; zweitens die Zeitdauer vom Beginn des Koma bis zur vollkommenen Reorientierung; drittens wurde die Zeit gemessen vom Beginn der Injektion bis zum Einsetzen des Koma.

b) Blutdruck- und Pulsfrequenzveränderungen

Die Blutdruckhöhe und die Pulsfrequenz wurde zwei, vier, sechs, acht, zehn, fünfzehn, zwanzig, dreißig und sechzig Minuten nach Beginn der Injektion gemessen.

c) Atemfrequenzveränderungen

Die Atemfrequenz wurde eine, drei, fünf und zehn Minuten nach Beginn der Injektion festgestellt.

d) Krämpfe der quergestreiften Muskulatur

Es wurde darauf geachtet, ob die Versuchsperson während des Koma irgendwelche Krämpfe der Skelettmuskulatur zeigte. Wenn dies der Fall war, wurde der Zeitpunkt und das Ausmaß der Erscheinung festgehalten.

e) Singultus

Trat bei einer Versuchsperson während der Narkose oder nach dem Erwachen Singultus auf, so wurde dies in gleicher Weise notiert. Die Beobachtungen wurden vier Stunden nach dem Erwachen aus den Narkosen fortgesetzt.

f) Sehstörungen

Die Versuchspersonen wurden kurze Zeit nach dem Erwachen gefragt, ob sie Sehstörungen hätten. Wenn sie die Frage bejahten, wurden sie gebeten, a) die Art der Sehstörung genau zu beschreiben, b) das Ausmaß der Sehstörung selber zu beurteilen.
Durch Vorlesenlassen wurde versucht, die Stärke der Sehstörung zu objektivieren.

g) Erbrechen

Das Auftreten von Erbrechen wurde nach Zeitpunkt und Ausmaß registriert.

h) Übelkeit

Das Auftreten von Übelkeit sollten die Versuchspersonen mitteilen, mit Kontrolle bis zu vier Stunden.

i) Lokale Verträglichkeit

Bis vierundzwanzig Stunden nach der Injektion (nicht während der Nacht) wurde in regelmäßigen Abständen kontrolliert, ob an der Injektionsstelle Erytheme, Infiltrationen, Phlebitiden oder andere lokale Reizerscheinungen auftraten.

5. Befragen der Versuchspersonen

Die Versuchspersonen wurden gefragt

a) nach dem subjektiven Empfinden der Einleitung der Narkose,

b) nach dem subjektiven Empfinden des Erwachens aus der Narkose.
Dabei hatten die Versuchspersonen die Möglichkeit, sich für "angenehm", "unangenehm" oder "indifferent" zu entscheiden.

c) Den Versuchspersonen wurde ferner die Frage gestellt, ob sie dieselbe Narkose noch einmal machen lassen würden. Haben die Versuchspersonen mit "nein" geantwortet, wurde gefragt, aus welchen Gründen sie diese Narkose nicht mehr wünschten.

d) Nach auffallendem Müdigkeitsgefühl wurden die Versuchspersonen eine, zwei, vier, acht und vierundzwanzig Stunden nach den Narkosen gefragt.

e ) Traumerlebnisse

Die Probanden wurden gefragt, ob sie während der Narkose Traumerlebnisse hatten. Wenn sie mit "ja" antworteten, wurden sie gebeten, den Trauminhalt genau zu schildern. Es wurde im Einzelnen weiter gefragt, ob sie sich an Farbeindrücke und an akustische Phänomene erinnerten und ob sie das Traumerlebnis "angenehm", "unangenehm" oder "indifferent" empfunden hätten.

6. Dosierung, Applikationsart

CI 581 wurde in einmaligen Dosen von 2 mg pro kg Körpergewicht in langsamer, intravenöser Injektion appliziert. CI 581 war vorrätig in Stechampullen von 20 ml Inhalt in einer Konzentration von 10 mg pro ml, also in 1 %-iger Lösung.

Methohexital wurde in gleicher Weise in einmaligen Dosen von 2 mg pro kg Körpergewicht in langsamer, intravenöser Injektion appliziert. Als Methohexital-Präparat wurde Brevimytal-Natrium der Firma Eli Lilly GmbH., Giessen, verwendet. Es wurde jeweils frisch zubereitet als 1 %-ige Lösung aus 500 mg Brevimytal-Natrium und 50 ml Aqua dest. pro narkosi.

7. Versuchsanordnung

Allen Probanden wurde sowohl CI 581, als auch Methohexital injiziert. Der Abstand zwischen den beiden Injektionen betrug genau vierzehn Tage.

Den Versuchspersonen war nicht bekannt, welches von beiden Präparaten sie am ersten, und welches sie am zweiten Versuchstag appliziert bekamen.

Das Injizieren und das Überwachen der Narkosen wurde vom Anaesthesisten vorgenommen.

Genau eine Stunde nach dem Erwachen aus den Narkosen wurden die Versuchspersonen gebeten, sich den Testmethoden I - IV zu unterziehen; zwei Stunden nach dem Erwachen wurden die Testmethoden I, III, IV und V, vier Stunden nach dem Erwachen wurden die Testmethoden I - IV, acht Stunden nach dem Erwachen wurden die Testmethoden I - V durchgeführt.
Wenn es der Versuchsperson wegen Übelkeit oder anderer Erscheinungen zum Testzeitpunkt unmöglich war aufzustehen, wurde für diesen Zeitraum die Leistungsminderung gleich 100 % gesetzt.

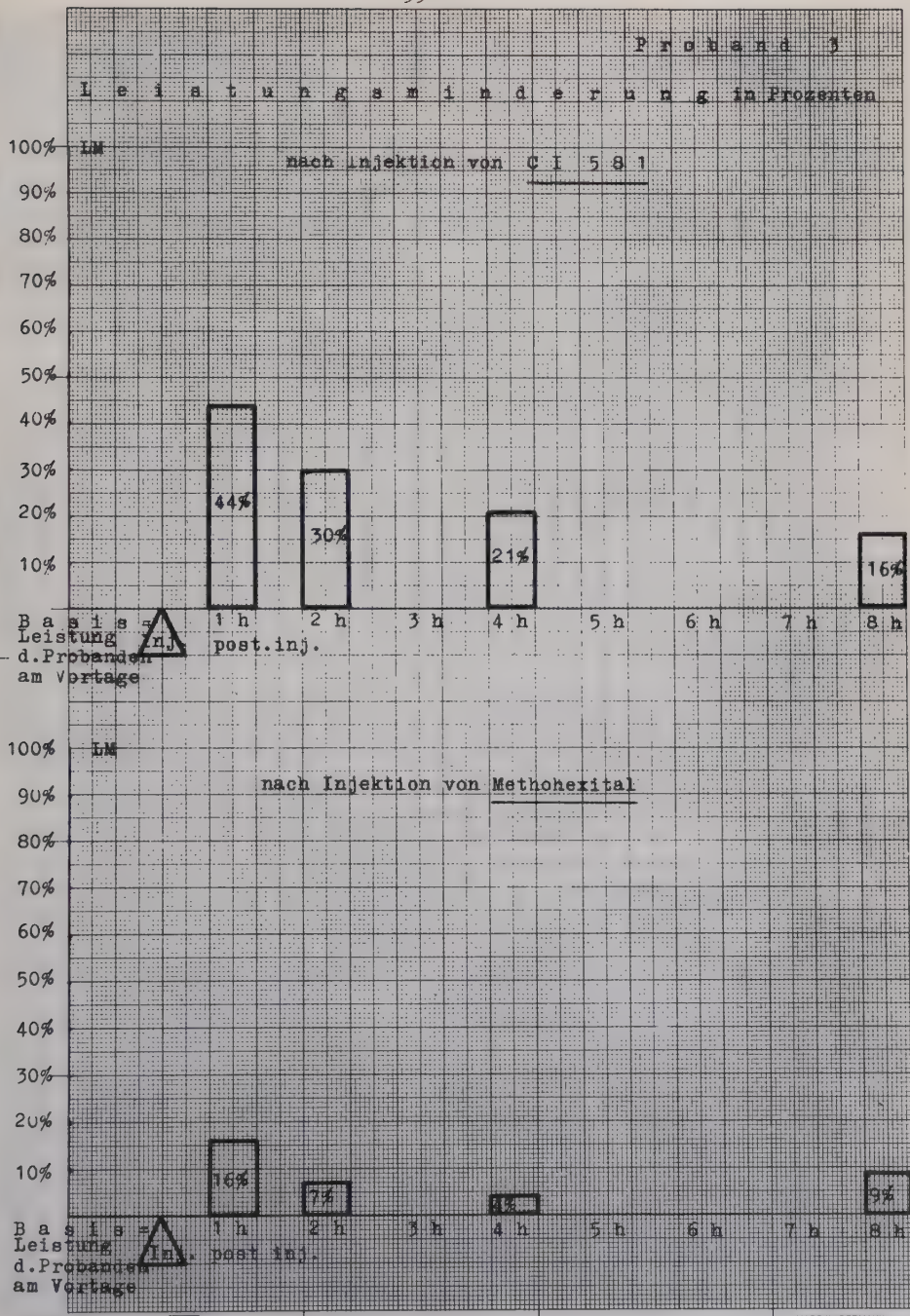
# IV.

## Eigene Ergebnisse

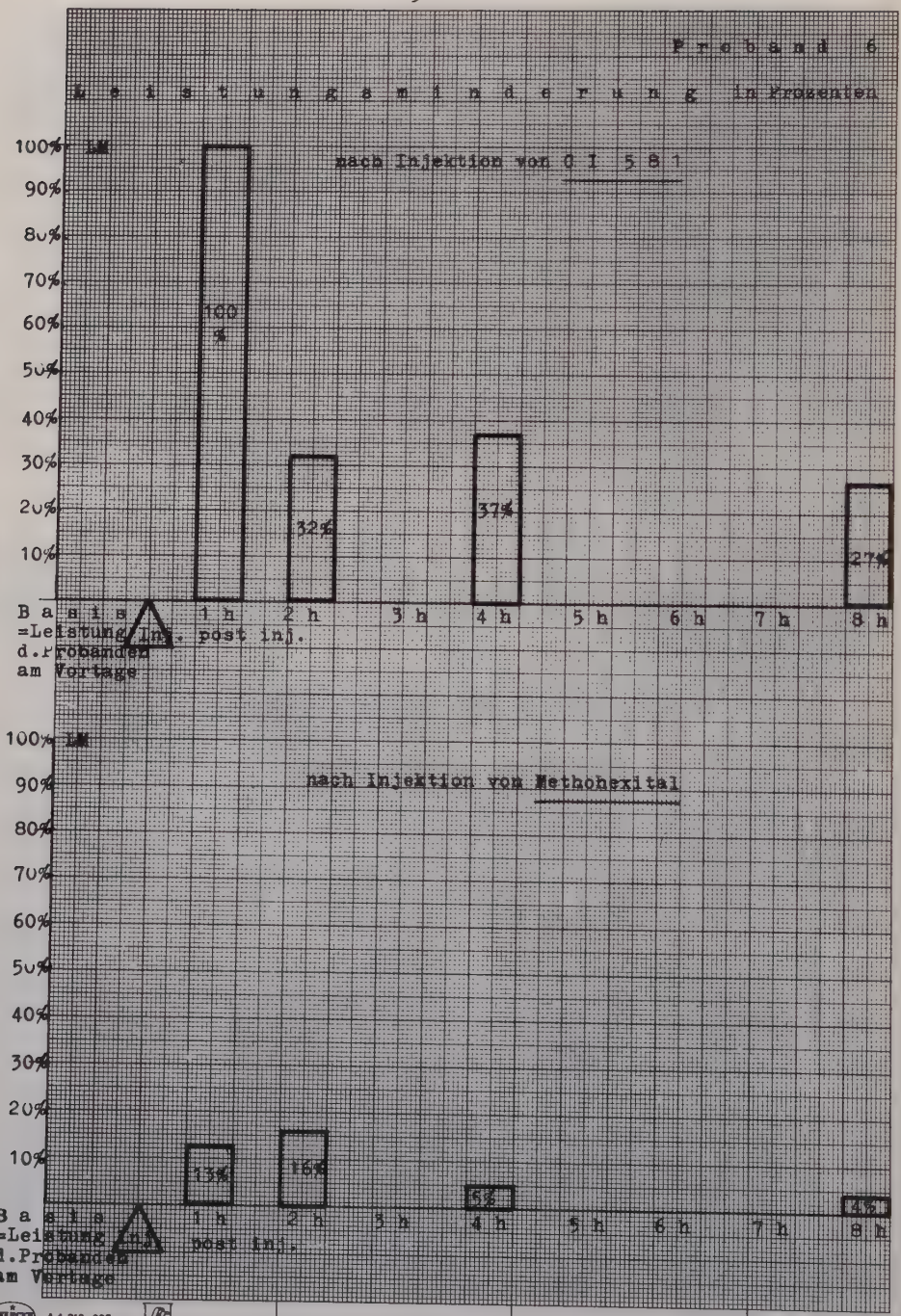
Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind nachfolgend der besseren Übersichtlichkeit wegen größtenteils in Form von graphischen Darstellungen und Tabellen wiedergegeben.

Bei den Untersuchungsergebnissen der Leistungsminderung, der Blutdruck- und Pulsveränderungen nach Gaben der beiden Narkosemittel sind jeweils zuerst die Meßwerte von drei zufällig herausgegriffenen Probanden, sodann die Durchschnittswerte aller Probanden graphisch dargestellt.

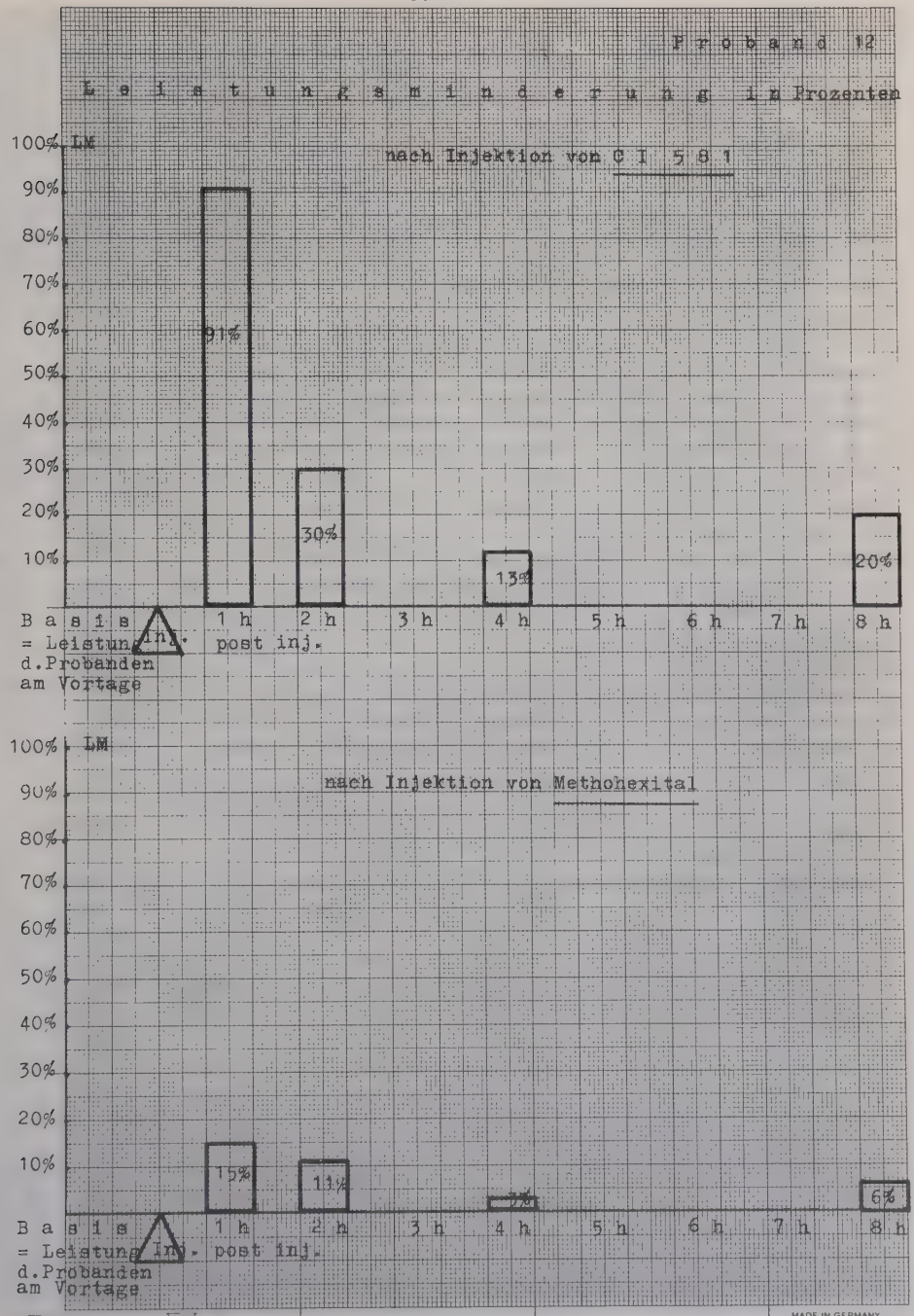
Eine kritische Bewertung der Ergebnisse erfolgt im Kapitel V "Diskussion der eigenen Untersuchungsergebnisse."



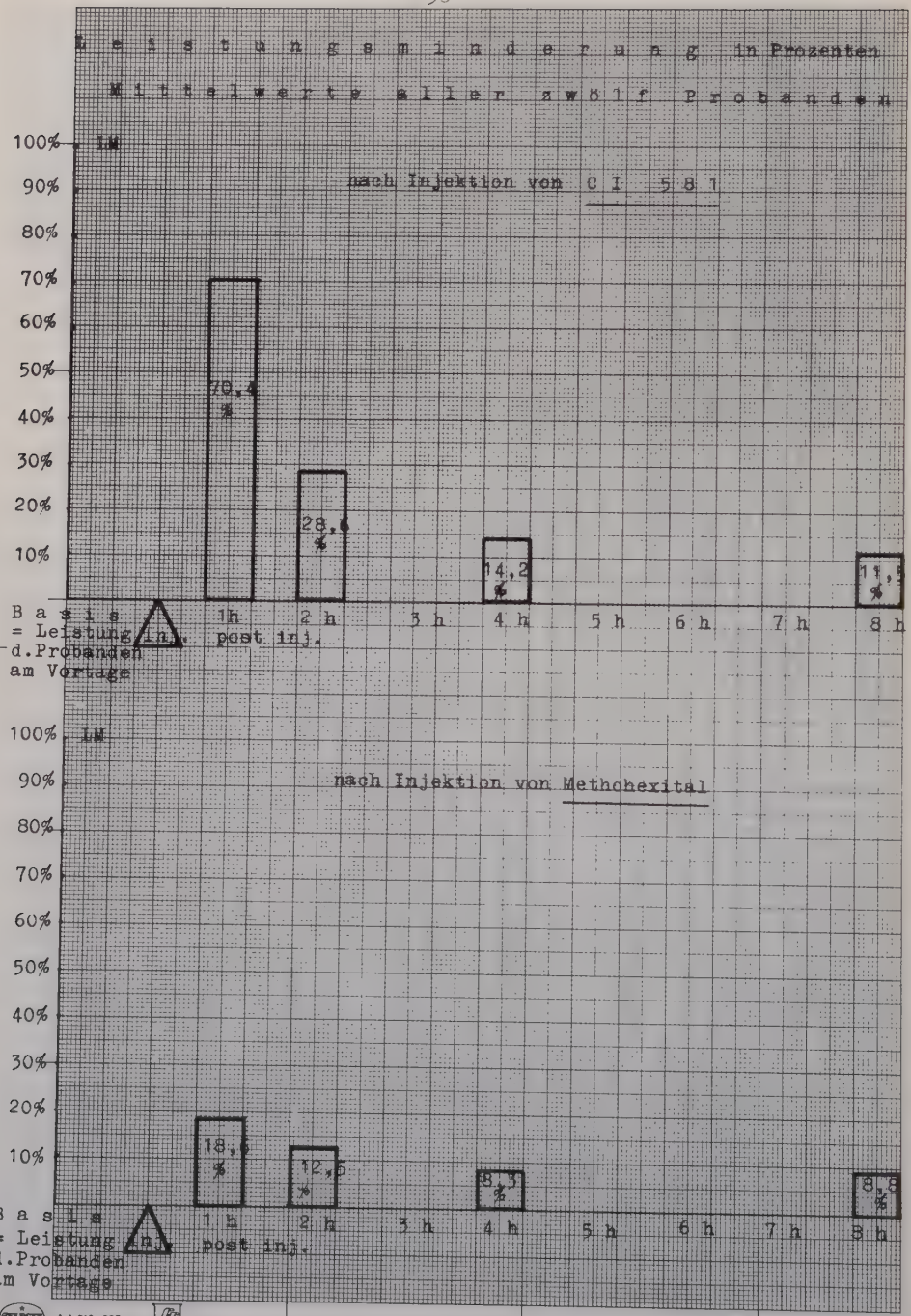

A 4 210x297 mm
MADE IN GERMANY




A4 210x297 mm
MADE IN GERMANY



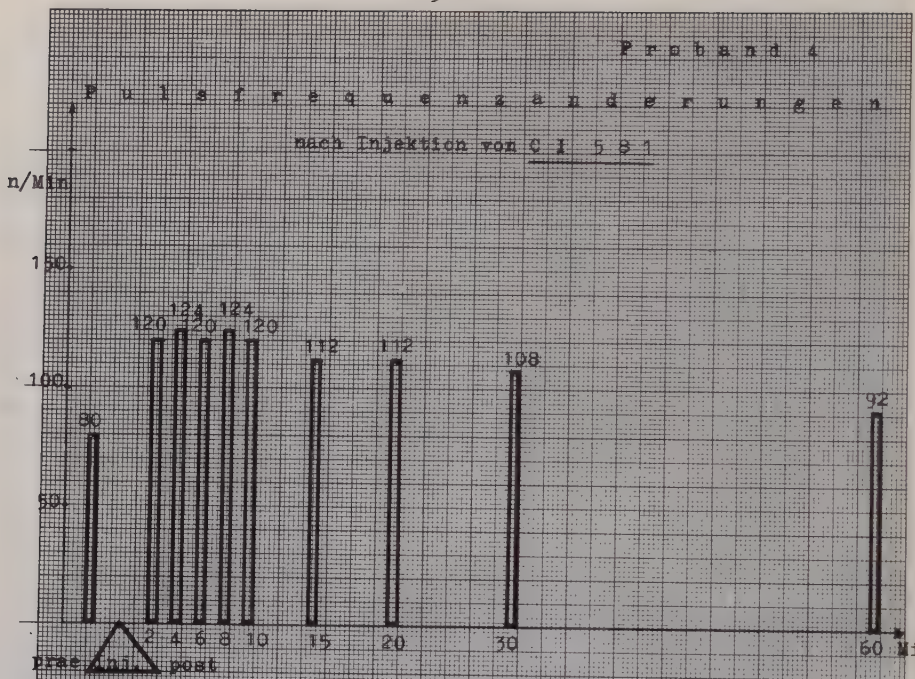

A 4 210 x 297 mm
MADE IN GERMANY

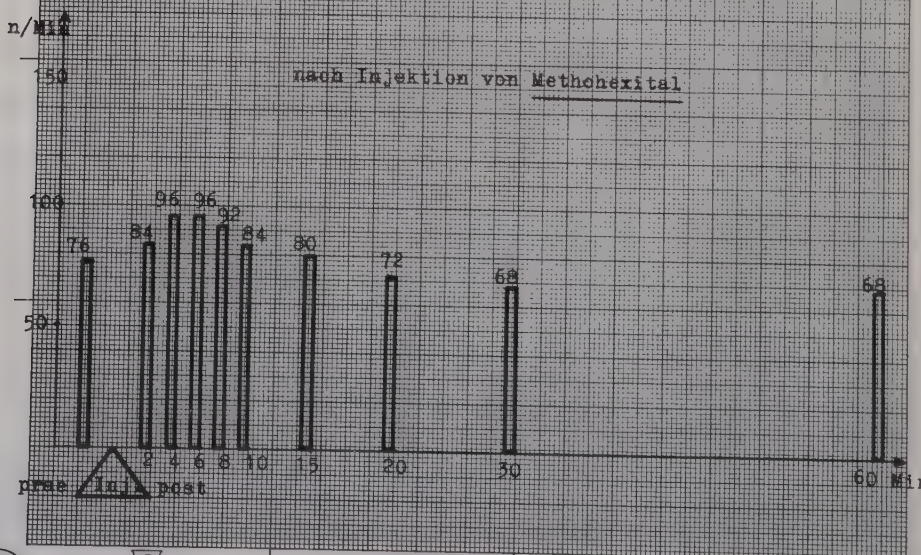



A 4 210x297 mm
MADE IN GERMANY

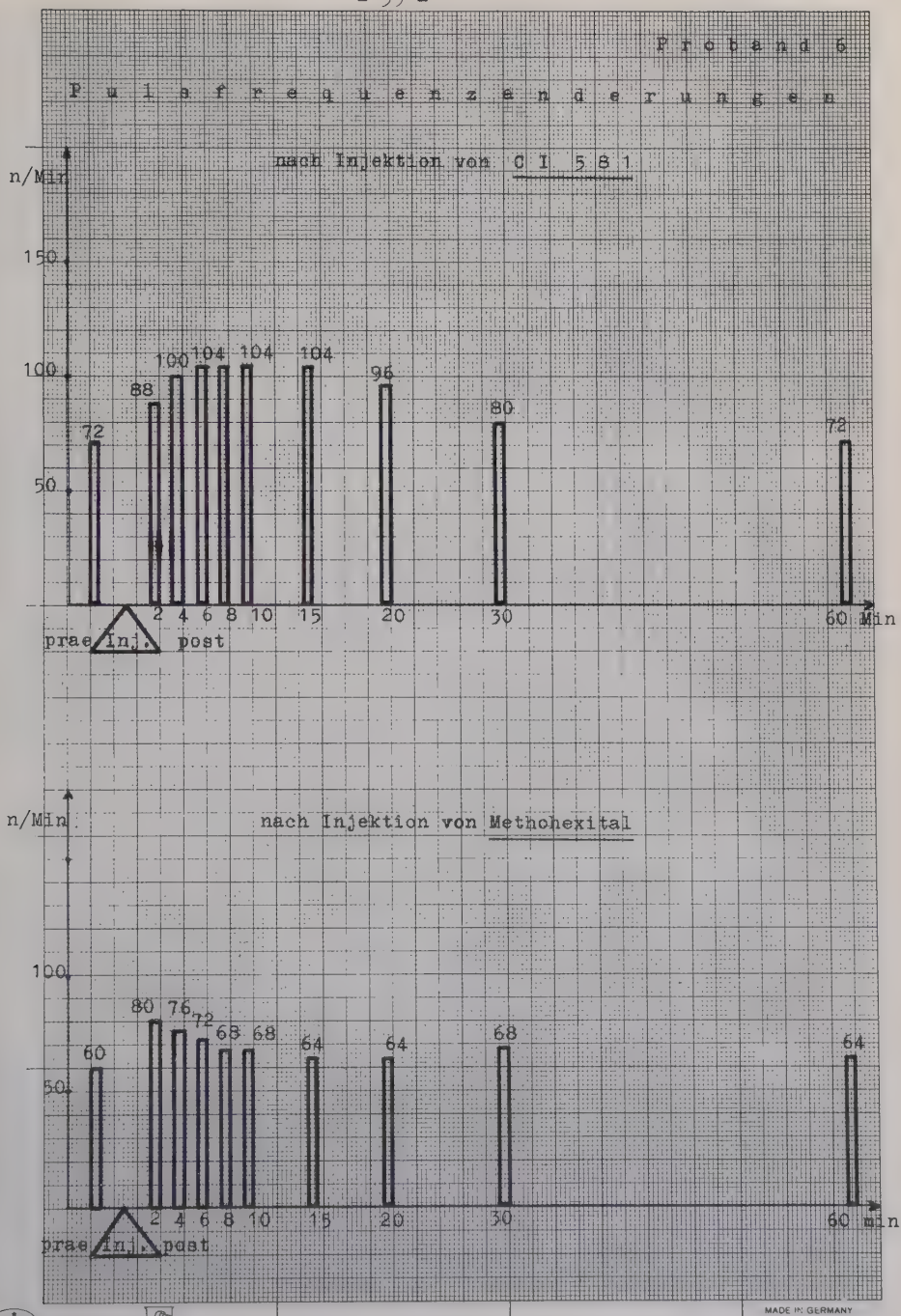
## D a u e r  d e r  N a r k o s e n

| | Dauer vom Beginn der Injektion bis zum Einsetzen der Bewußtseinsänderg. | | Dauer vom Beginn der Bewußtseinsänderung bis zum 1. vokalen Kontakt | | Dauer vom Beginn der Bewußtseinsänderung bis zur vollkommenen Reorientierung | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | nach CI | nach Meth. | nach CI | nach Meth. | nach CI | nach Meth. |
| Vp.1 | 47 sec. | 45 sec. | 16 min. | 4 min. | 28 min. | 5 min. |
| Vp.2 | 40 sec. | 95 sec. | 17 min. | 10 min. | 26 min. | 11 min. |
| Vp.3 | 40 sec. | 45 sec. | 11 min. | 10 min. | 18 min. | 12 min. |
| Vp.4 | 50 sec. | 30 sec. | 32 min. | 8 min. | 38 min. | 10 min. |
| Vp.5 | 45 sec. | 40 sec. | 11 min. | 8 min. | 18 min. | 9 min. |
| Vp.6 | 50 sec. | 54 sec. | 7 min. | 9 min. | 20 min. | 10 min. |
| Vp.7 | 40 sec. | 65 sec. | 13 min. | 7 min. | 21 min. | 8 min. |
| Vp.8 | 40 sec. | 20 sec. | 14 min. | 8 min. | 32 min. | 11 min. |
| Vp.9 | 40 sec. | 35 sec. | 13 min. | 8 min. | 16 min. | 9 min. |
| Vp.10 | 48 sec. | 40 sec. | 9 min. | 5 min. | 16 min. | 6 min. |
| Vp.11 | 45 sec. | 20 sec. | 17 min. | 6 min. | 35 min. | 8 min. |
| Vp.12 | 55 sec. | 40 sec. | 14 min. | 6 min. | 23 min. | 7 min. |
| Mittelwerte | 45 sec. | 44 sec. | 14' 30'' | 7' 24 '' | 24' 18'' | 8' 48 '' |
| Vereinfachte Verhältniszahlen | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 | 1 |

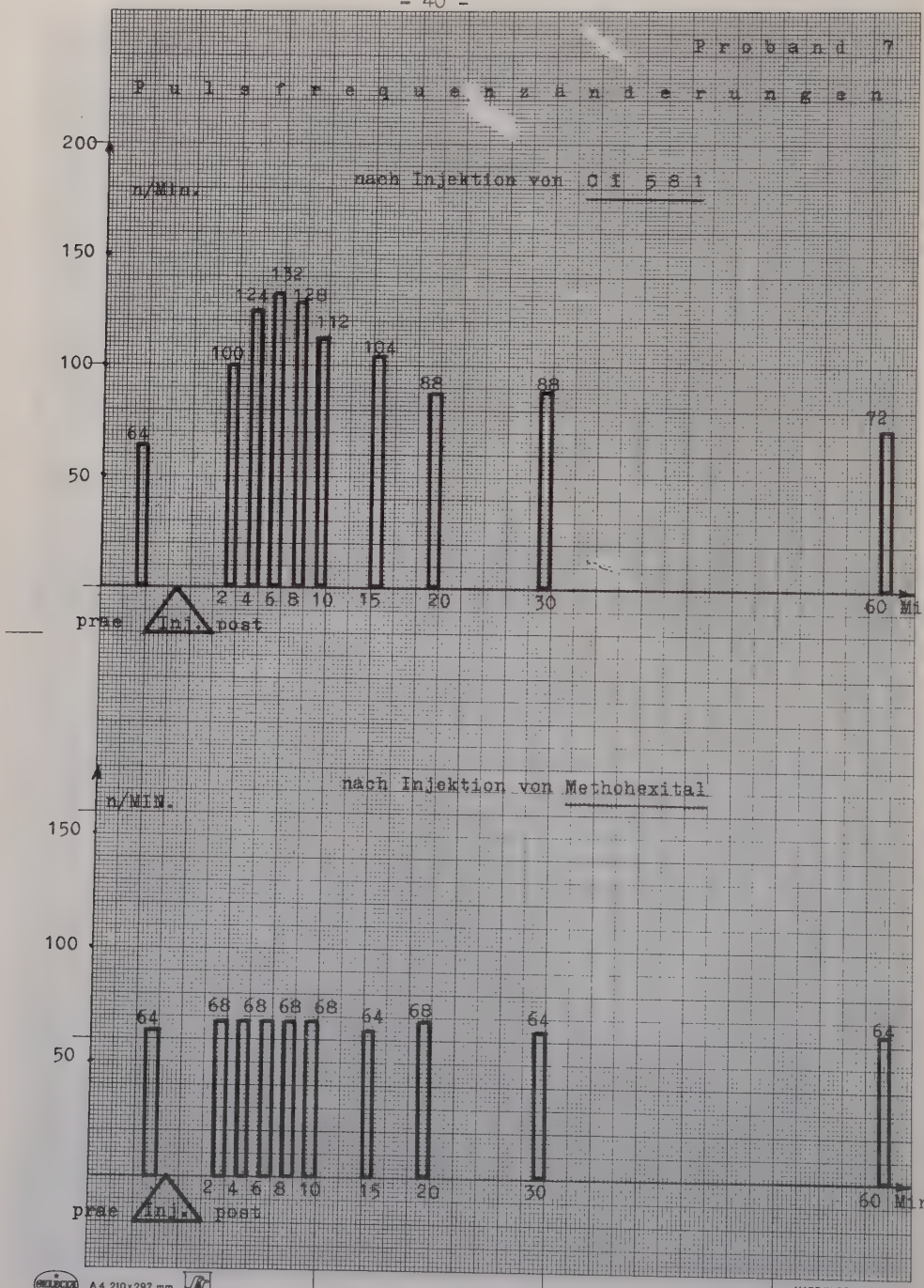


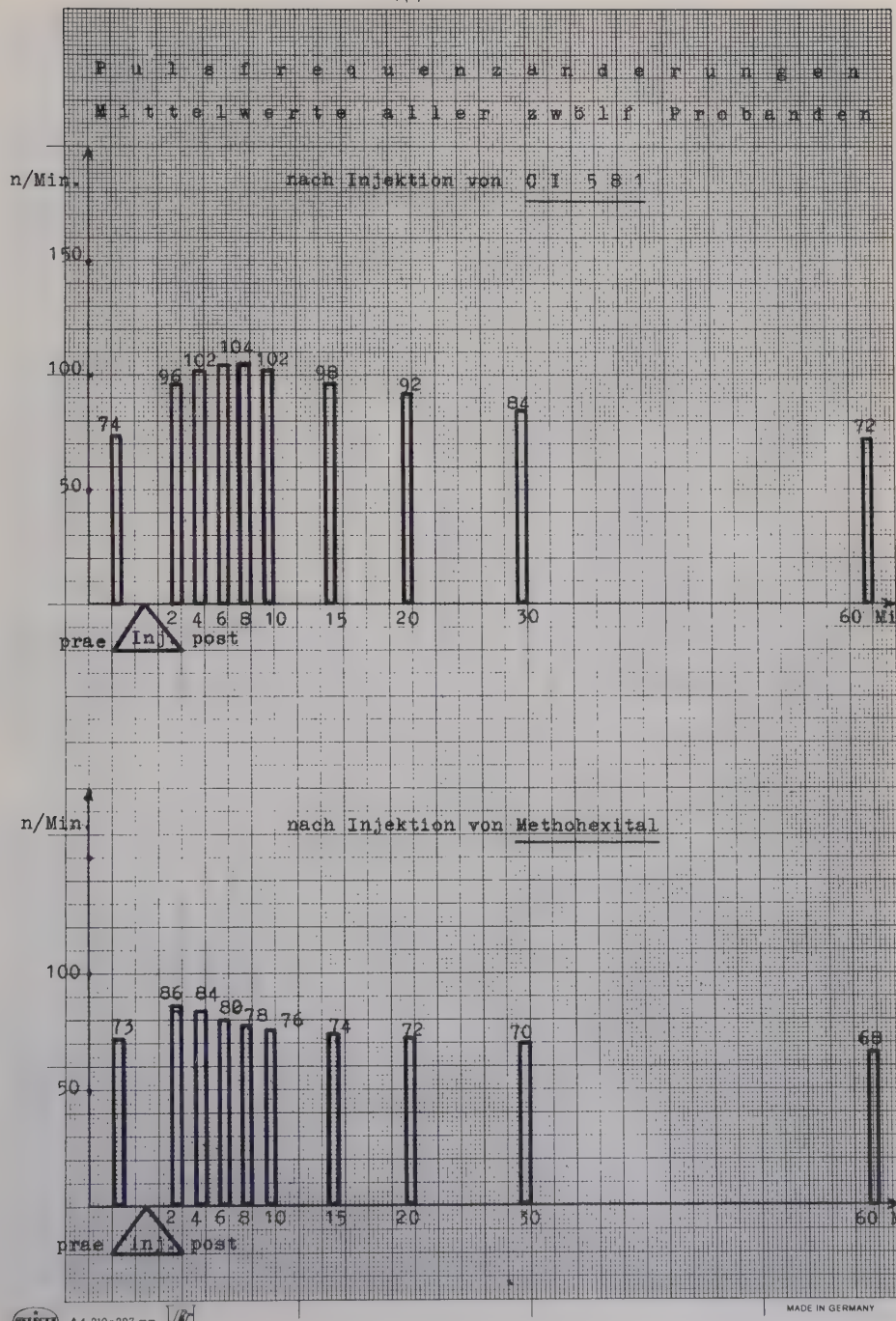

A4 210x297 mm
MADE IN GERMANY



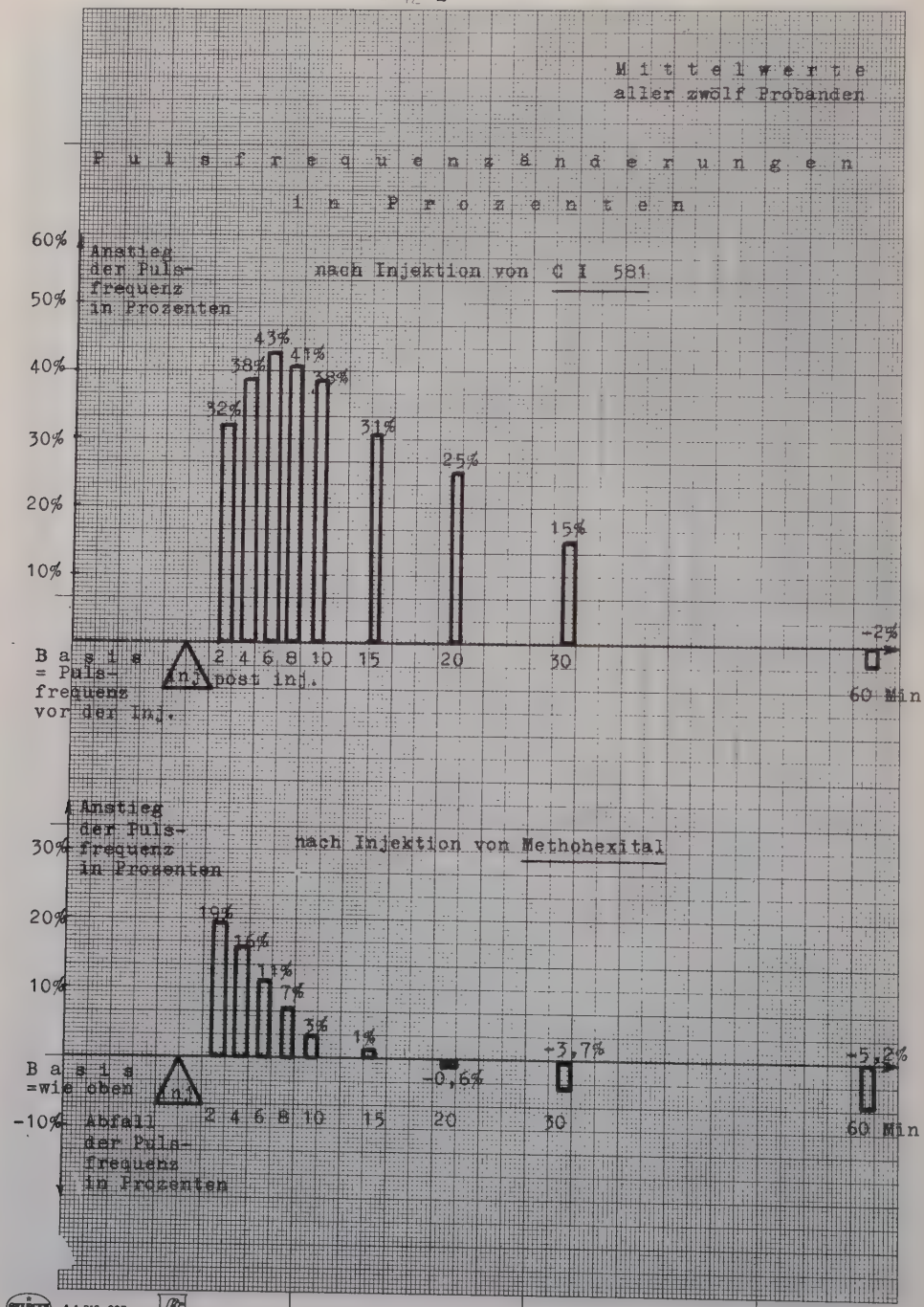

SELECTA A 4 210 x 297 mm
MADE IN GERMANY



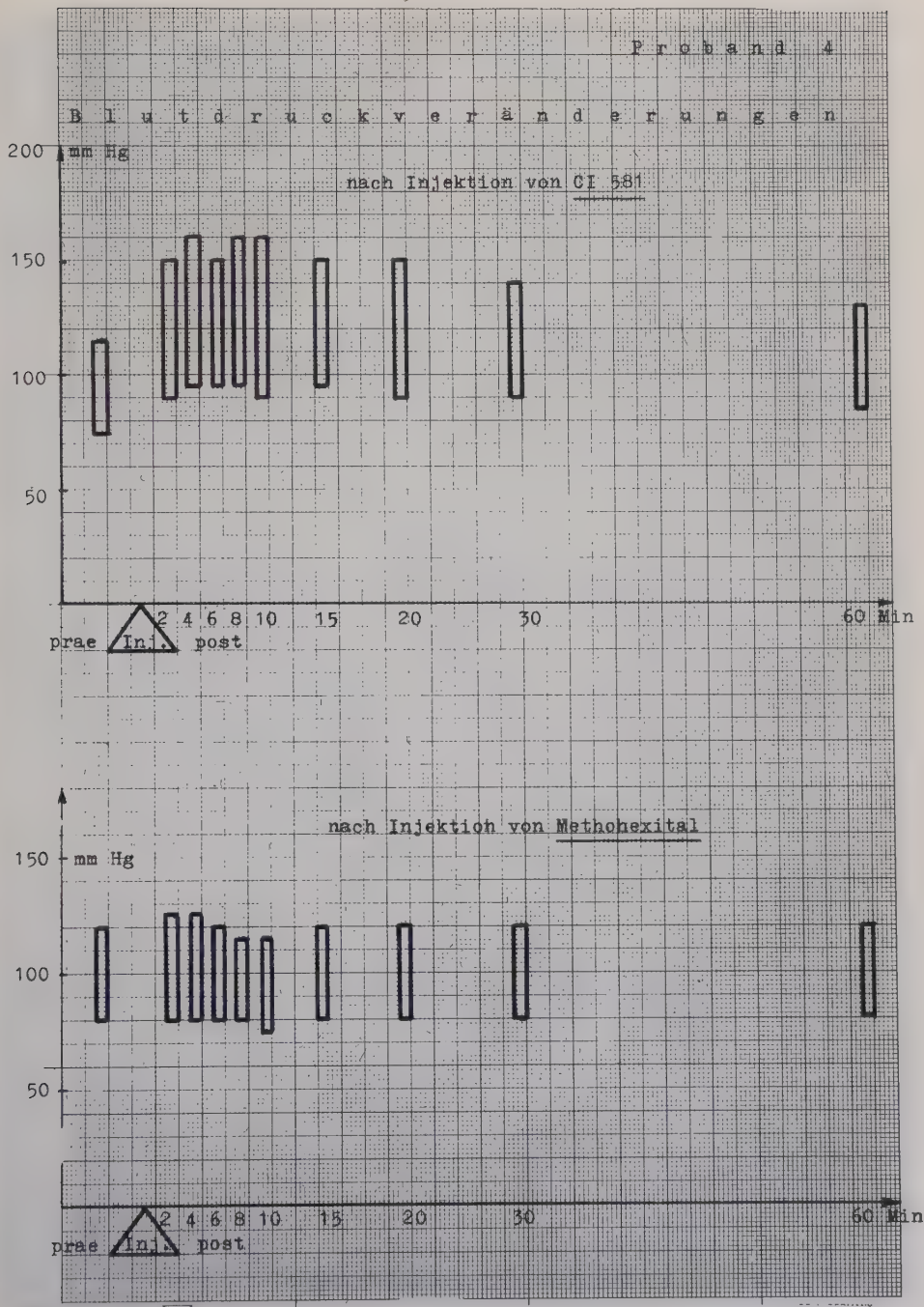

A 4 210x297 mm
MADE IN GERMANY



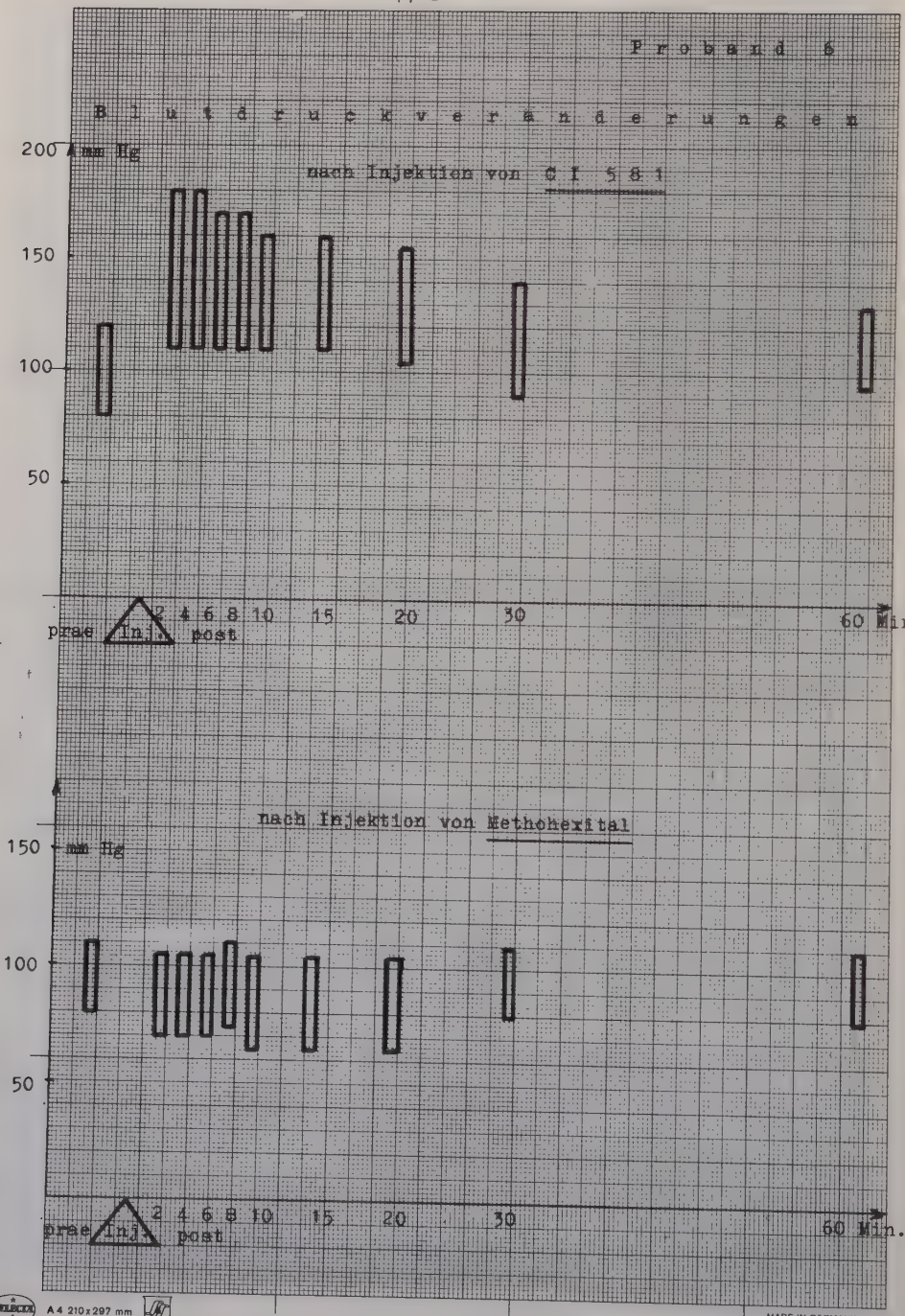

SELECTA A 4 210 x 297 mm
MADE IN GERMANY



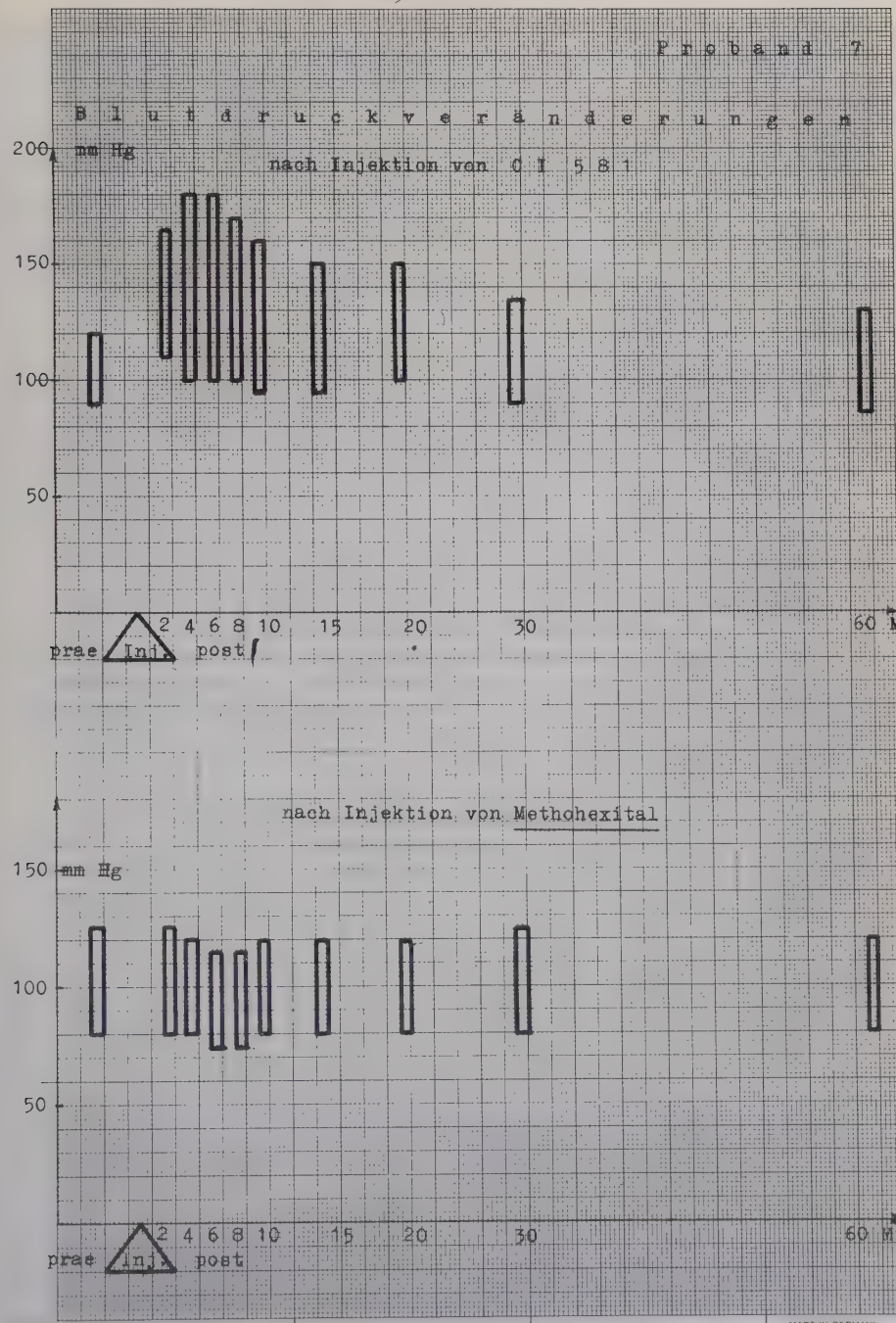

A4 210x297 mm
MADE IN GERMANY



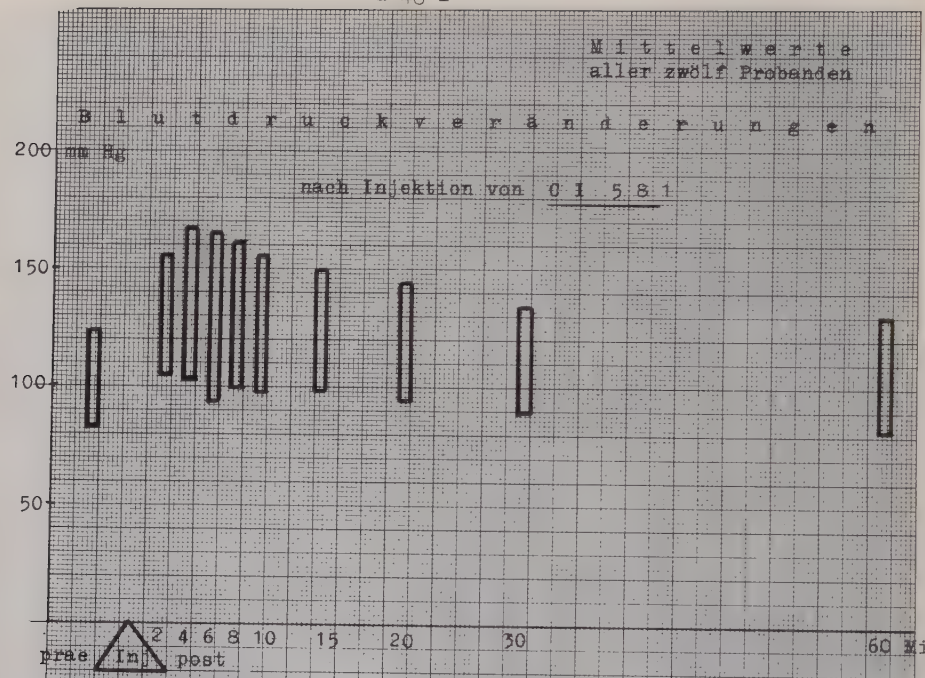

SELECTA A 4 210 x 297 mm

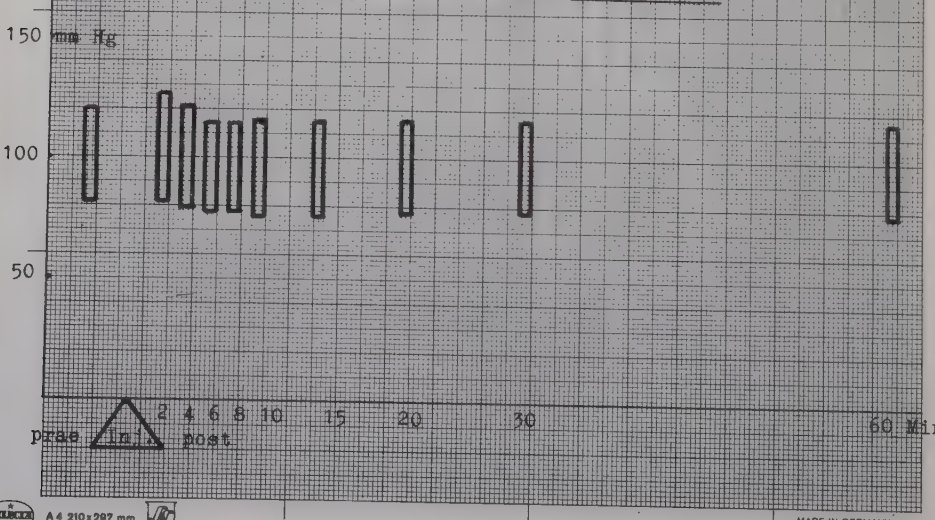



A 4 210x297 mm
MADE IN GERMANY

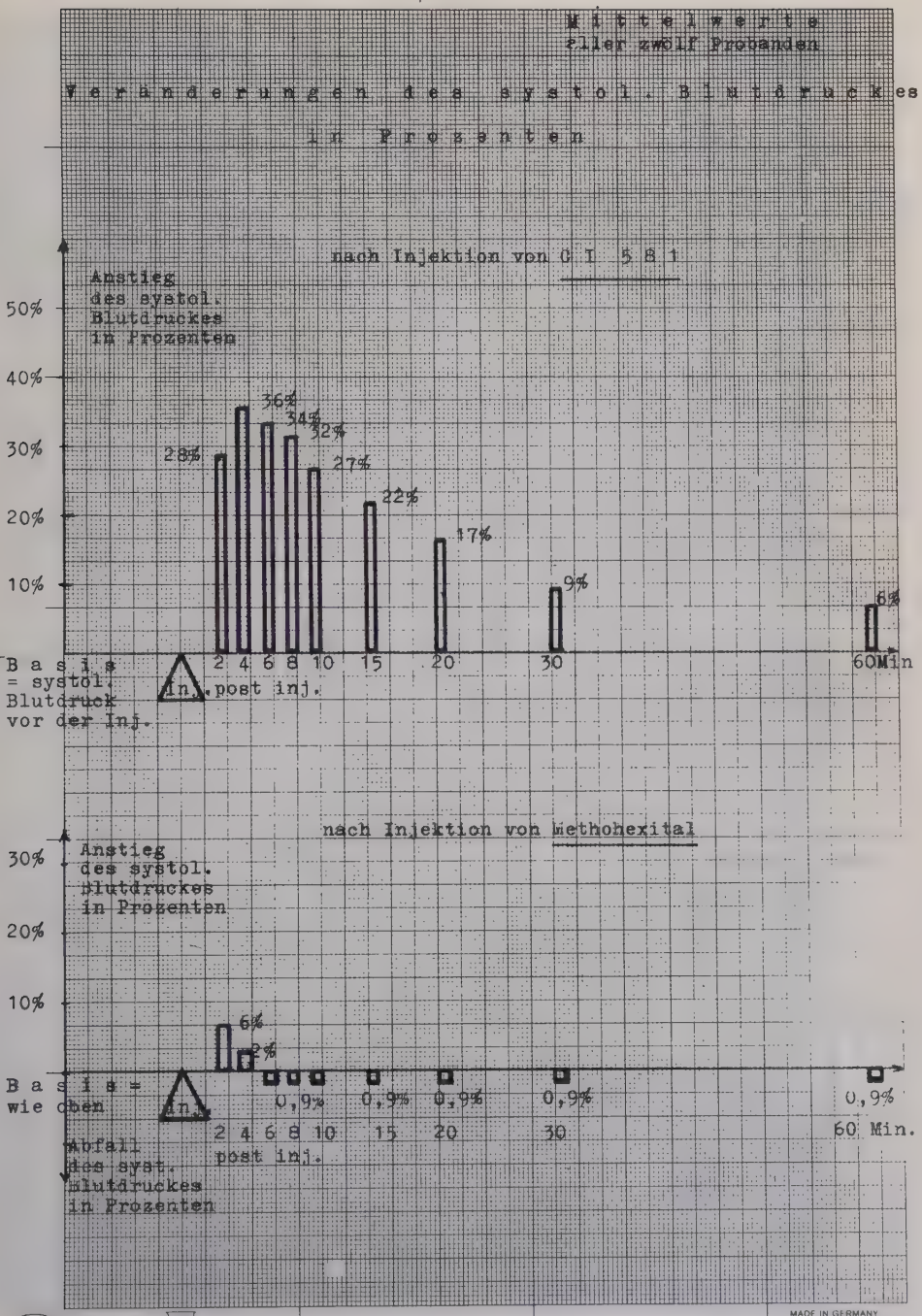



SELECTA A 4 210x297 mm
MADE IN GERMANY

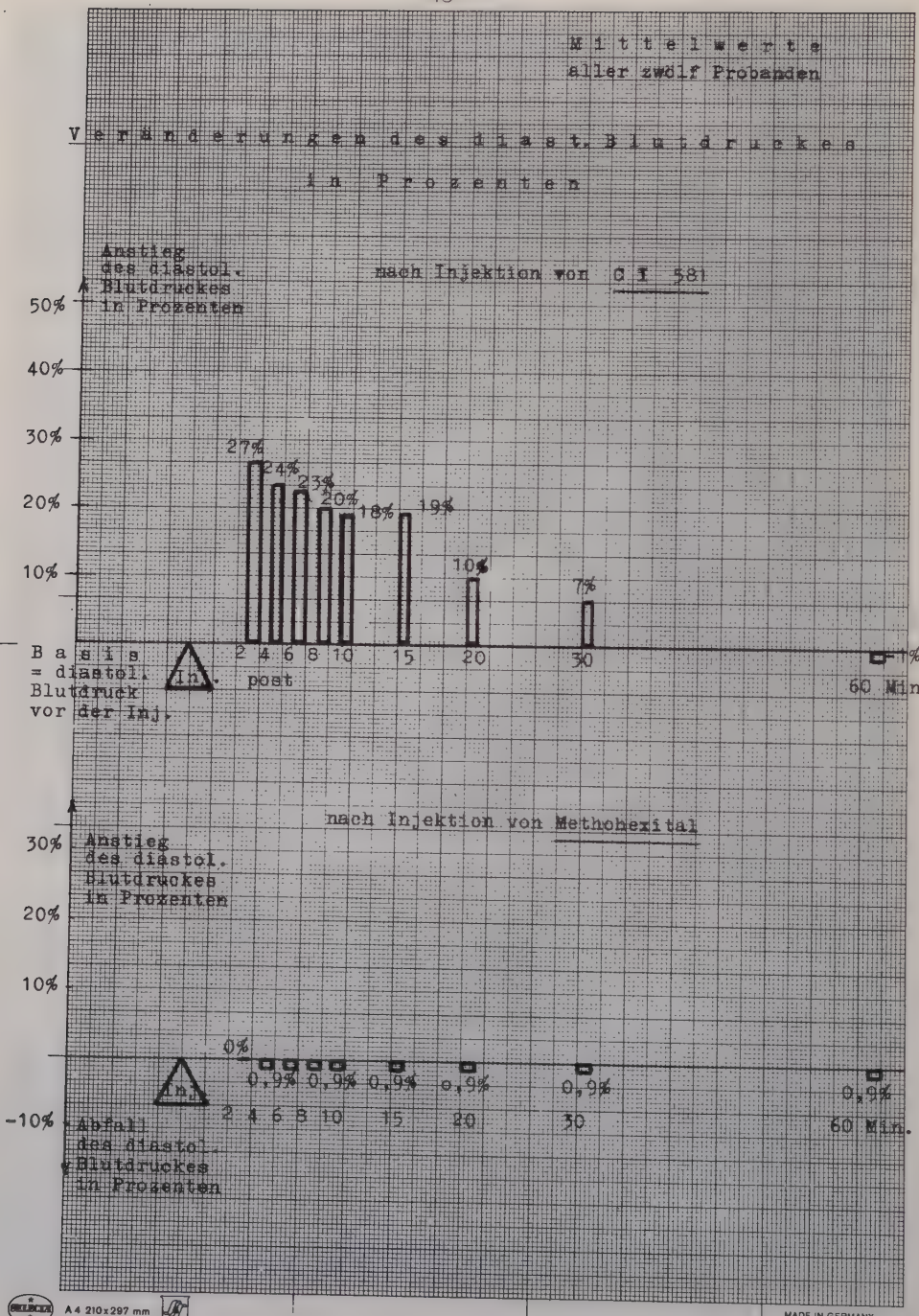



A 4 210x297 mm
MADE IN GERMANY




A 4 210x297 mm
MADE IN GERMANY




A4 210x297 mm
MADE IN GERMANY

## A t e m v e r ä n d e r u n g e n
## nach Injektion von CI 581 und Methohexital

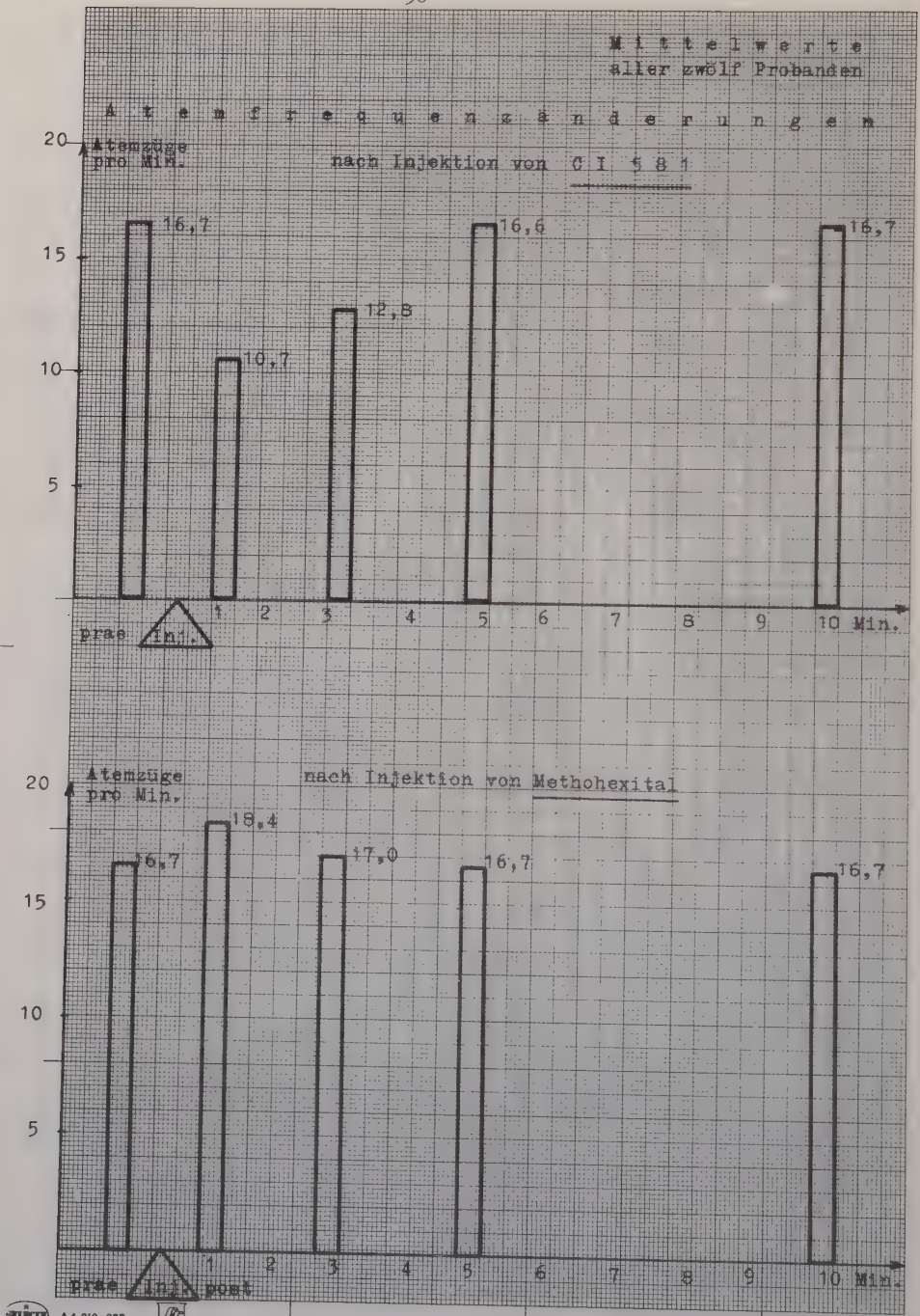
| | Atemveränderungen nach CI 581 | | | | | Atemveränderungen nach Methoh. | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | A t e m z ü g e / m i n . | | | | | A t e m z ü g e / m i n . | | | | |
| | prae | post injectionem | | | | prae | post injectionem | | | |
| | | 1 | 3 | 5 | 10 min. | | 1 | 3 | 5 | 10 min. |
| Vp.1 | 17 | 11 | 13 | 16 | 17 | 17 | 20 | 18 | 17 | 17 |
| Vp.2 | 16 | 11 | 12 | 14 | 15 | 15 | 17 | 16 | 14 | 15 |
| Vp.3 | 18 | 9 | 12 | 16 | 19 | 19 | 21 | 20 | 19 | 18 |
| Vp.4 | 15 | 12 | 13 | 16 | 14 | 15 | 16 | 16 | 15 | 16 |
| Vp.5 | 19 | 12 | 14 | 19 | 18 | 20 | 22 | 19 | 20 | 20 |
| Vp.6 | 20 | 13 | 15 | 19 | 21 | 19 | 20 | 18 | 19 | 19 |
| Vp.7 | 16 | 10 | 14 | 15 | 15 | 15 | 16 | 15 | 16 | 15 |
| Vp.8 | 14 | 8 | 10 | 15 | 15 | 13 | 16 | 12 | 12 | 12 |
| Vp.9 | 19 | 10 | 13 | 18 | 19 | 18 | 20 | 20 | 19 | 18 |
| Vp.10 | 12 | 10 | 11 | 13 | 12 | 14 | 15 | 14 | 14 | 14 |
| Vp.11 | 16 | 10 | 12 | 16 | 16 | 16 | 18 | 17 | 16 | 16 |
| Vp.12 | 19 | 13 | 15 | 18 | 19 | 19 | 20 | 19 | 19 | 19 |

Zusammenfassung :

Nach Injektion von CI 581 kam es bei allen Probanden zu einer Hypoventilation ; nach durchschnittlich 5 Min. hatte die Atemfrequenz wieder ihren Ausgangswert erreicht. Künstliche Beatmung war in keinem Falle notwendig.

Nach Injektion von Methohexit trat bei allen Probanden eine durchschnittlich 3 Min. dauernde, leichte Hyperventilation auf.

Die Durchschnittswerte der Atemfrequenzveränderungen sind auf der folgenden Seite graphisch dargestellt.




A4 210x297 mm
MADE IN GERMANY

M u s k e l k r ä m p f e
während der Narkosen

| | Muskelkrämpfe nach CI 581 | | Muskelkrämpfe nach Methohexital | |
|---|---|---|---|---|
| | ja/ nein | Beschreibung der Krämpfe | ja/ nein | Beschreibung der Krämpfe |
| Vp.1 | nein | - | nein | - |
| Vp.2 | nein | - | nein | - |
| Vp.3 | ja | Drei Min.nach Einsetzen des Coma begann in den Händen, dann in den Armen ein starres Zittern, das in kleine,ruckartige Bewegungen überging und 20 Sek.andauerte. | nein | - |
| Vp.4 | nein | - | nein | - |
| Vp.5 | nein | - | nein | - |
| Vp.6 | nein | - | nein | - |
| Vp.7 | ja | Fünf Min.nach Einsetzen des Coma hatte der Prob. ebenfalls ein Zittern der oberen Extremitäten, das das 25 Sec.dauerte. | nein | - |
| Vp.8 | nein | - | nein | - |
| Vp.9 | nein | - | nein | - |
| Vp.10 | nein | - | nein | - |
| Vp.11 | nein | - | nein | - |
| Vp.12 | nein | - | nein | - |

## S i n g u l t u s

während oder nach den Narkosen mit CI 581 und Methohexital

| | Singultus nach CI 581 | | | | | | Singultus nach Methohexital | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ja / nein | In welcher Zeit trat der Singultus auf und wie stark war er ? | | | | | ja / nein | In welcher Zeit trat der Singultus auf und wie stark war er ? | | | | |
| | | während der Narkose | nach der Nark. 1h | 2h | 3h | 4h | | während der Narkose | nach der N. 1h | 2h | 3h | 4h |
| Vp.1 | ja | - | - | ++ | ++ | - | ja | - | + | - | - | - |
| Vp.2 | nein | - | - | - | - | - | nein | - | - | - | - | - |
| Vp.3 | nein | - | - | - | - | - | nein | - | - | - | - | - |
| Vp.4 | nein | - | - | - | - | - | ja | ++ | - | - | - | - |
| Vp.5 | nein | - | - | - | - | - | nein | - | - | - | - | - |
| Vp.6 | ja | ++ | - | - | - | - | nein | - | - | - | - | - |
| Vp.7 | nein | - | - | - | - | - | ja | ++ | - | - | - | - |
| Vp.8 | nein | - | - | - | - | - | nein | - | - | - | - | - |
| Vp.9 | nein | - | - | - | - | - | nein | - | - | - | - | - |
| Vp.10 | nein | - | - | - | - | - | nein | - | - | - | - | - |
| Vp.11 | nein | - | - | - | - | - | nein | - | - | - | - | - |
| Vp.12 | nein | - | - | - | - | - | nein | - | - | - | - | - |

Zeichenerklärung: +++ starker Singultus
++ mäßiger "
+ leichter "
- kein "

Zusammenfaßung :

Während der CI 581 - Narkose hatte ein Proband mäßigen Singultus ; bei einem anderen Probanden trat während der zweiten und dritten Stunde nach dem Erwachen aus der Narkose ebenfalls mäßiger Singultus auf.

Während der Methohexital - Narkose war bei zwei Prob. mäßiger Singultus festzu - stellen und bei einem dritter Probanden trat der Singultus in der ersten Stunde nach dem Erwachen aus der Narkose auf.

## S e h s t ö r u n g e n

im Anschluß an das Erwachen aus der Narkose

| | Sehstörungen n a c h C I 581 | | | | | | | n a c h Methohexital | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ja / nein | Dauer und Schweregrad der Sehstörg. post injectionem 1h | 2h | 3h | 4h | 8h | Art der Sehstörung | ja / nein | Dauer und Schweregrad der Sehstörg. post injectionem 1h | 2h | 3h | 4h | 8h | Art der Sehst. |
| Vp. 1 | ja | +++ | ++ | - | - | - | a) Doppelbilder<br>b) verschwommene Bilder<br>c) peripherer Teil des Gesichtskreises undeutlicher als zentraler Teil<br>d) Umgebung dreht sich endlos | nein | - | - | - | - | - | |
| Vp. 2 | ja | +++ | ++ | + | + | - | wie Vp. 1 | nein | - | - | - | - | - | |
| Vp. 3 | ja | +++ | ++ | + | + | - | " | nein | - | - | - | - | - | |
| Vp. 4 | ja | +++ | ++ | - | - | - | " | nein | - | - | - | - | - | |
| Vp. 5 | ja | +++ | ++ | - | - | - | " | nein | - | - | - | - | - | |
| Vp. 6 | ja | +++ | ++ | - | - | - | " | nein | - | - | - | - | - | |
| Vp. 7 | ja | +++ | + | - | - | - | " | nein | - | - | - | - | - | |
| Vp. 8 | ja | +++ | ++ | + | + | - | " | nein | - | - | - | - | - | |
| Vp. 9 | ja | +++ | + | - | - | - | " | ja | + | - | - | - | - | * |
| Vp.10 | ja | ++++ | + | - | - | - | " | nein | - | - | - | - | - | |
| Vp.11 | ja | +++ | + | - | - | - | " | nein | - | - | - | - | - | |
| Vp.12 | ja | +++ | + | - | - | - | " | nein | - | - | - | - | - | |

* leichtes Verschwommensehen

Zusammenfaßung:

Im Anschluß an das Erwachen aus den CI 581 - Narkosen hatten alle zwölf Probanden starke Sehstörungen, die kontinuierlich abnahmen und nach durchschnittlich 2 Stunden und 30 Min. wieder verschwanden.

Im Anschluß an das Erwachen aus den Methohexital - Narkosen gab eine Versuchsperson "leichtes Verschwommensehen" an.

# E r b r e c h e n
## im Anschluß an das Erwachen aus der Narkose

| | Erbrechen nach CI 581 | | | | | | Erbrechen nach methohexital | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ja / nein | In welchem Zeitraum trat das E. auf u. wie stark war es ? post injectionem 1h | 2h | 3h | 4h | Ist Vp. 1h post inject. aufgestanden ja / nein | ja / nein | In welchem Zeitraum trat das E. auf u. wie stark war es ? post injectionem 1h | 2h | 3h | 4h | Ist Vp. 1h post inject. aufgestanden ja / nein |
| Vp.1 | ja | ++ | ++ | - | - | nein | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.2 | nein | - | - | - | - | ja | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.3 | ja | - | + | - | - | ja | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.4 | nein | - | - | - | - | nein | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.5 | nein | - | - | - | - | ja | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.6 | ja | ++ | + | - | - | ja | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.7 | ja | ++ | + | - | - | ja | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.8 | ja | + | - | - | - | nein | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.9 | ja | + | - | - | - | nein | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.10 | nein | - | - | - | - | ja | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.11 | nein | - | - | - | - | ja | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.12 | nein | - | - | - | - | ja | nein | - | - | - | - | ja |

Zeichenerklärung

+++ starkes Erbrechen
++ mäßiges "
+ leichtes "
- kein "

Zusammenfaßung : Nach der CI 581 - Narkose trat bei sechs von zwölf Vp. mäßiges und leichtes Erbrechen auf.

Nach der Methohexital-Narkose trat kein Erbrechen auf.

## Ü b e l k e i t
### im Anschluß an das Erwachen aus der Narkose

| | Übelkeit nach CI 581 | | | | | | Übelkeit nach Methohexital | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ja/nein | Dauer und Schweregrad der Übelkeit post injectionem 1h | 2h | 3h | 4h | Ist Vp. 1 h post inject. aufgestanden ja / nein | ja/nein | Dauer und Schweregrad der Übelkeit post injectionem 1h | 2h | 3h | 4h | Ist Vp 1h post inject. aufgest ja/nein |
| Vp.1 | ja | + | ++ | - | - | nein | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.2 | ja | ++ | ++ | + | - | ja | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.3 | ja | - | + | - | - | ja | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.4 | ja | ++ | + | - | - | nein | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.5 | ja | ++ | + | + | - | ja | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.6 | ja | +++ | ++ | - | - | ja | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.7 | ja | ++ | ++ | - | - | ja | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.8 | ja | + | + | - | - | nein | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.9 | ja | + | + | - | - | nein | ja | - | + | - | - | ja |
| Vp.10 | nein | - | - | - | - | ja | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.11 | nein | - | - | - | - | ja | nein | - | - | - | - | ja |
| Vp.12 | ja | + | - | - | - | ja | nein | - | - | - | - | ja |

Zeichenerklärung

+++ starke Übelkeit
++ mäßige "
+ leichte "
- keine "

**Zusammenfaßung:**

Im Anschluß an die CI 581 - Narkose gaben zehn der zwölf Probanden Übelkeit von erheblicher Unterschiedlichkeit in Bezug auf Dauer und Schweregrad an.

Nach den Methohexital - Narkosen war in einem Falle leichte Übelkeit in der 2.h post inject. zu verzeichnen.

## L o k a l e  V e r t r ä g l i c h k e i t

### von CI 581 und Methohexital

| | Lokale Verträglichkeit von CI 581 | Lokale Veträglichkeit von Methoh. |
|---|---|---|
| | Trat nach Injektion von CI 581 ein lokales Erythem, eine In - filtration, eine Phlebothrombose, eine Phlebitis auf ? | Trat nach Injektion von Metho - hexital ein lokales Erythem, ein Infiltration, eine Phlebothrom- bose, eine Phlebitis auf ? |
| Vp.1 | nein | nein |
| Vp.2 | nein | nein |
| Vp.3 | nein | nein |
| Vp.4 | nein | nein |
| Vp.5 | nein | nein |
| Vp.6 | nein | nein |
| Vp.7 | nein | nein |
| Vp.8 | nein | nein |
| Vp.9 | nein | nein |
| Vp.10 | nein | nein |
| Vp.11 | nein | nein |
| Vp.12 | nein | nein |

**Zusammenfaßung:** Sowohl bei Injektion von CI 581 als auch bei Injektion von Methohexital traten in keinem Falle irgendwelche lokale Hautreaktionen zu Tage.

## Subjektives Empfinden der Narkosen durch die Probanden

Vorbemerkung: Den Probanden war nicht bekannt, welches von beiden Narkotika sie jeweils erhalten hatten.

Frage 1 : Empfanden Sie die Einleitung der Narkose

a) " angenehm " ,
b) " unangenehm " ,
c) " indifferent " ?

Die Antworten lauteten

| | nach CI 581 | nach Methohexital |
|---|---|---|
| " angenehm " bei | 5 Probanden | 11 Probanden |
| " unangenehm " bei | - " | - " |
| " indifferent " bei | 7 " | 1 " |

Frage 2 : Empfanden Sie das Erwachen aus der Narkose

a) " angenehm " ,
b) " unangenehm " ,
c) " indifferent " ?

Die Antworten waren

| | nach CI 581 | nach Methohexital |
|---|---|---|
| " angenehm " bei | 4 Probanden | 11 Probanden |
| " unangenehm " bei | 2 " | - " |
| " indifferent " bei | 6 " | 1 " |

Frage 3 : Würden Sie eine nochmalige Narkose mit demselben Anaesthetikum machen lassen ?

Die Antworten lauteten

| | nach CI 581 | nach Methohexital |
|---|---|---|
| " ja " bei | 7 Probanden | 12 Probanden |
| " nein " bei | 3 " | - " |
| "unentschlossen" bei | 2 " | - " |

Frage 4 : (wurde nur gestellt, wenn der Proband auf die Frage 3 " nein " geantwortet hat)

Warum wollen Sie sich diese Narkose nicht mehr machen lassen ?

Die Antworten waren

bei Proband 1 : "Weil das Aufwachen wie ein Kampf war. Ich fühlte mich so hilflos."

bei Proband 4 : "Weil es so lange dauert, bis man sich wieder zurecht findet; man ist so hilflos passiv."

bei Proband 12 : "Ich wollte heraus, aber ich konnte nicht. Man findet so schwer in die Wirklichkeit zurück."

Subjektives Gefühl der M ü d i g k e i t der Probanden nach dem Erwachen aus den Narkosen

| | Sujektives Müdigkeitsgefühl nach CI 581 | | | | | Subjektives Müdigkeitsgefühl nach Methohexital | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | post injektionem | | | | | post injektionem | | | | |
| | 1h | 2h | 4h | 8h | 24h | 1h | 2h | 4h | 8h | 24h |
| Vp.1 | +++ | +++ | + | - | - | + | - | - | - | - |
| Vp.2 | ++ | + | + | + | - | + | + | - | - | - |
| Vp.3 | +++ | ++ | + | - | - | + | - | - | - | - |
| Vp.4 | +++ | ++ | + | - | - | +++ | ++ | + | - | - |
| Vp.5 | ++ | +++ | ++ | - | - | ++ | - | - | - | - |
| Vp.6 | +++ | ++ | + | - | - | + | - | - | - | - |
| Vp.7 | + | ++ | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Vp.8 | +++ | ++ | + | - | - | ++ | - | - | - | - |
| Vp.9 | +++ | ++ | + | - | - | ++ | + | - | - | - |
| Vp.10 | ++ | + | - | - | - | + | + | - | - | - |
| Vp.11 | +++ | ++ | + | - | - | ++ | - | - | - | - |
| Vp.12 | +++ | ++ | + | - | - | + | - | - | - | - |
| Zusammen - faßung : | 8Vp:+++<br>3Vp:++<br>1Vp:+ | 2Vp:+++<br>8Vp:++<br>2Vp:+ | 1Vp:++<br>9vp:+<br>2Vp:- | 1Vp:+<br>11Vp:- | 12Vp:<br>- | 1Vp:+++<br>4Vp:++<br>6Vp:+<br>1Vp:- | 1Vp:++<br>3Vp:+<br>8Vp:- | 1Vp:+<br>11Vp:- | 12Vp:- | 12Vp:- |

Zeichenerklärung : +++ starke Müdigkeit
++ mäßige "
+ leichte "
- keine "

## Traumerlebnisse nach Injektion von CI 581

| Proband | Träume ja od. nein | Traum inhalt | Farb-eindrücke | akust. Erlebn. | Beweggs.-Phanomene | war Traum angenehm unangenehm indifferent |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | ja | "Ich war auf einem Berg und sollte dort in eine Schublade gelegt werden; dabei wechselte ich auf verschiedene Höhenstufen Ich fühlte mich dann selber als Schublade." | rot u. grün | keine | geradlinige Fortbewegung | indifferen |
| 2 | ja | "Ich war in einem farbigen Traumstaat; dort fühlte ich mich als bunte Amöbe." | grün u. blau | keine | keine | angenehm |
| 3 | ja | "Ich war eine bunte Harlekin-Figur. In einem großen Gebäude wechselte ich ruckartig von Etage zu Etage; die Etagen hatten jeweils verschiedene Farben." | keine genauere Erinnerung | keine | keine Erinnerung | indifferent |
| 4 | ja | "Ich war eine farbige geometrische Gliederpuppe, die sich im leeren Raum bewegte." | rot u. orange | keine | geradlinige Fortbewegung | angenehm |
| 5 | ja | "Ich schwebte mit großer Geschwindigkeit durchs Weltall; dabei traf ich auf Marsmenschen, die mich weitergeleitet haben." | rot u. rosa | keine | geradlinige Fortbewegung | angenehm |
| 6 | ja | "Ich schwebte im unbegrenzten, farbigen Raum. Ich fragte mich selber: bin ich nun dazu verdammt, hier zu bleiben?" | rot u. gelb | keine | schwebende Bewegungen | angenehm |

Traumerlebnisse nach Injektion von CI 581

| Proband | Träume ja od. nein | Traum inhalt | Farb-eindrücke | akust. Erleb-nisse | Bewegungs-Phänomene | war Traum angenehm unangenehm indiffer. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 7 | ja | "Ich drehte mich auf einer Kreistangente im unendlichen Raum. Ich versuchte höher zu kommen; ein Mann half mir dabei." | rot u. orange | keine | Rotations-bewegung | angenehm |
| 8 | ja | "Ich sah viele weiße, schloßähnliche Kranken-häuser an mir vorüber-ziehen; auch Ärzte und Schwestern zogen vorbei." | weiß blau | keine | Rotations-bewegung | indiffer. |
| 9 | ja | "Ich bewegte mich in einer sand- oder plastikartigen Masse. Die Bahn konnte ich nicht selber be-stimmen." | rot u. grün | keine | keine ge-nauere Erinnerung | indiffer. |
| 10 | ja | "Ich sah Fadenmännchen, die sich drehten; ich drehte mich mit ihnen." | rot u. grün | keine | Rotations-bewegung | angenehm |
| 11 | ja | "Ich war in einem großen, weißen Saal mit vielen Menschen; ich fühlte mich wie völlig in Schaumgummi eingehüllt." | weiß u. grau | keine | keine Erinnerung | indiffer. |
| 12 | ja | "Ich sah lauter geo-metrische Figuren; und ich drehte mich mit ihnen mit." | blau u. grün | keine | Rotations-bewegung | unange-nehm |

## T r a u m e r l e b n i s s e

Alle zwölf Probanden hatten nach Injektion von CI 581 Traumerlebnisse; während nach Gaben von Methohexital keiner der Probanden von Träumen berichten konnte.

Die Traumerlebnisse nach CI 581 lassen unter sich einige Ähnlichkeiten erkennen:

a) Die Irrealität des Trauminhaltes
Zehn der zwölf Probanden hatten Träume mit deutlich irrealem Inhalt. Einzelheiten sind aus der unten - stehenden Übersicht zu ersehen.

b) Die Farbigkeit der Träume
Elf der zwölf Versuchspersonen erinnerten sich an lebhafte Farbeindrücke. Durchweg waren die Bilder mehrfarbig. In der Häufigkeit der geschilderten Farben stehen rot mit sieben und grün mit fünf Mal oben an.

c) Die Bewegungserlebnisse in den Träumen
Ebenfalls elf von zwölf Probanden haben von Be - wegungserlebnissen in ihren Träumen berichtet . Davon gaben sieben Probanden an, daß sie sich oder ihre Umgebung ständig im Kreise gedreht haben, und vier Probanden hatten die Empfindung einer fortwährenden geradlinigen Bewegung.

d) Das Fehlen von akustischen Empfindungen
Keine der Versuchspersonen hatte in ihren Träumen irgendeine akustische Wahrnehmung.

Auf die Frage, ob das Traumerlebnis angenehm oder unangenehm oder keines von beiden, also indifferent gewesen sei, bezeichneten sechs Probanden ihren Traum als angenehm, einer als unangenehm und fünf Versuchspersonen entschieden sich für "indifferent" .

## Bericht eines Selbstversuches

Der Verfasser hat sich selber beiden Narkosen unterzogen. Nur während der CI 581 - Narkose kam es zu Traumerlebnissen. Nachfolgend ist das subjektive Erleben der CI 581 - Narkose geschildert:

> Bei den ersten subjektiven Erlebnissen glaubte ich mich in einem komplizierten Röhrensystem zu befinden. Eine treibende Kraft schoß mich durch bunte, abgewinkelte Rohre. Dabei wunderte ich mich über das Zustandekommen dieser seltsamen Umstände.
>
> Einige Zeit später konnte ich akustische Eindrücke aus der Umgebung wahrnehmen. Die Stimmen der im Raum anwesenden Personen klangen fern und unwirklich. Dabei konnte ich zwar die Laute hören, nicht aber ihren Sinninhalt verstehen. Ich brachte die Stimmen gedanklich in Zusammenhang mit meiner Traumvorstellung.
>
> Im weiteren Verlauf konnte ich visuelle Eindrücke aus der Umgebung wahrnehmen. Der Narkoseraum schien mir dämmrig-neblig. Wie in der entfernten Lichtung einer Röhre sah ich über mir den Kopf des Anaesthesisten. Ich verstand nun einzelne Worte und begann zu antworten. Meine Sprache schien mir selber lallend und dröhnend. Ich hatte dabei den Eindruck, meine Zunge sei überdimensional groß, aber federleicht. Auch in den Extremitäten spürte ich diese Leichtigkeit. Das veranlaßte mich öfters die Arme und Beine probeweise zu heben.
>
> In der Folge konnte ich alles Gesagte wieder verstehen. Jedoch erschien die Umwelt noch verschwommen. Gleichzeitig schien sich alles endlos im Kreise zu drehen. Sowohl das Verschwommensehen, wie das Schwindelgefühl nahmen kontinuierlich ab und verschwanden schließlich völlig. Ein starkes Müdigkeitsgefühl hielt mehrere Stunden an.

## V. Diskussion der eigenen Untersuchungsergebnisse

1) Der Diskussion der eigenen Untersuchungsergebnisse sei eine Zusammenfaßung von Urteilen bisheriger klinischer Untersucher des CI 581 in den USA und anderen Ländern vorangestellt. Sie wurde von der Herstellerfirma des CI 581 zusammengestellt und veröffentlicht (29).
Die Firma hat sowohl die Chirurgen, wie auch die Anaesthesisten der untersuchenden Kliniken um ihr Urteil über CI 581 gebeten. Die sechzehn Untersucherteams, deren Ergebnisse in "Medical Summary" (29) zusammengefaßt sind, haben insgesamt 1464 Anaesthesieverfahren mit CI 581 durchgeführt.

a) Die Anaesthesisten gaben folgende Urteile über CI 581 ab:

| | |
|---|---|
| "excellent" | 74,3 % |
| "gut" oder "adäquat" | 17,7 % |
| "befriedigend" (fair) | 5,4 % |
| "dürftig" (poor) oder "inadäquat" | 2,6 % |
| | 100,0 % |

b) Die Chirurgen entschieden sich für folgende Bewertungen:

| | |
|---|---|
| "excellent" | 80,8 % |
| "gut" oder "adäquat" | 13,7 % |
| "befriedigend" (fair) | 3,7 % |
| "dürftig" (poor) oder "inadäquat" | 1,8 % |
| | 100,0 % |

Diese Prozentzahlen geben aber aus mehreren Gründen zu gewisser Skepsis Anlaß. In "Medical Summary" sind lediglich sechzehn Untersuchungsergebnisse veröffentlicht, während aus den Numerierungen der Untersuchungsprotokolle zu ersehen ist, daß mindestens sechsundsechzig Untersuchungsreihen durchgeführt wurden. Es besteht zwar die Möglichkeit, daß zum Zeitpunkt der Veröffentlichung von "Medical Summary" noch nicht alle Untersuchungsberichte vorlagen; andrerseits ist es nicht ausgeschlossen, daß eine Auswahl der Ergebnisse getroffen wurde.

Das Beispiel des Protkoll 581-9 von Climie in Paddington (29) zeigt, daß die Urteilsstatistik vorsichtig zu bewerten ist: Climie hat die klinische Prüfung des CI 581 nach den ersten zehn Anaesthesieverfahren abgebrochen, weil dabei "seltsame subjektive Sensationen" augetreten sind. Trotzdem gab der Anaesthesist der Versuchsreihe für 50 % der Anaesthesieverfahren das Prädikat "excellent", für die andern 50 % das Prädikat "gut". Die Chirurgen der Versuchsreihe beurteilten 60 % der Anaesthesieverfahren als "excellent", 30 % als "gut" und 10 % als "befriedigend".

Ein weiterer klinischer Untersucher berichtet unter Protokoll 581-23 (29), daß er die Erprobung von CI 581 schon nach der ersten Anaesthesie abgebrochen habe, weil der Patient nach dem Erwachen aus der Narkose während sechs Stunden "auffallende psychosomimetische Effekte" zeigte.

2) Im Gegensatz zu diesen oben angeführten klinischen Untersuchungen, deren Ergebnisse subjektive Urteile von Anaesthesisten und Chirurgen aus der klinischen Praxis unter Operationsbedingungen zu sein scheinen, unterscheiden sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dadurch, daß sie

   a) nicht unter Operationsbedingungen, sondern an gesunden, freiwilligen Probanden gewonnen wurden;

   b) daß nicht ein Gesamturteil über die Brauchbarkeit des CI 581 als Kurznarkotikum gegeben wird, sondern daß nur einige spezielle Fragestellungen beantwortet werden.

Diese Fragestellungen sind:

   A) In welchem Ausmaß und wie lange treten nach Gaben von CI 581 und vergleichsweise nach Methohexital Leistungsminderungen auf; und davon abhängig: nach welcher Zeit sind ambulant unter diesen Narkotika behandelte Patienten wieder "straßen- und verkehrsfähig" ?

   B) Welche klinischen Wirkungen und Nebenwirkungen haben diese Narkotika; insbesonders: wie verhalten sich Herz, Kreislauf, Atmung, Körpermotorik, Psyche und Allgemeinbefinden?

   C) Wie empfindet der Proband subjektiv die beiden Narkosen?

3) Nach den eigenen Untersuchungen sind diese Fragestellungen in folgender Weise zu beantworten:

ad A) Die Prüfung der Leistungsminderung nach Injektion von CI 581 ergab, daß nach dem Erwachen eine Minderung von

70,4 % nach der ersten Stunde,
28,6 % nach der zweiten Stunde,
14,2 % nach der vierten Stunde,
11,5 % nach der achten Stunde

festzustellen war.

Das zum Vergleich benutzte Barbiturat Methohexital bewirkte folgende Leistungsminderungen:

18,6 % nach der ersten Stunde,
12,5 % nach der Zweiten Stunde,
8,3 % nach der vierten Stunde,
8,8 % nach der achten Stunde.

Stellen wir die beiden Ergebnisreihen einander gegenüber, so finden wir, daß die Leistungsminderung nach CI 581 gegenüber Methohexital

3,8 mal größer nach der ersten Stunde,
2,3 mal größer nach der zweiten Stunde,
1,7 mal größer nach der vierten Stunde,
1,3 mal größer nach der achten Stunde war.

Die stärkere Leistungsminderung nach CI 581 ist deutlich.

In Bezug auf die "Straßen- und Verkehrsfähigkeit" ist vorzuschlagen, daß ambulant unter CI 581-Narkosen behandelte Patienten mindestens zehn Stunden nach dem Erwachen aus der Narkose noch unter klinischer Aufsicht bleiben müssen. Es ist den Patienten dringend abzuraten, während dieser Zeit ein Fahrzeug selber zu lenken oder eine andere Tätigkeit auszuüben, bei deren nicht ordnungsgemäßer Handhabung ein Personen- oder Sachschaden entstehen kann. Dies ist damit zu begründen, daß vor allem die Reaktionsschnelligkeit während dieser Zeit deutlich vermindert ist.

Die "Straßen- und Verkehrsfähigkeit" nach Methohexital-Narkosen ist nach der festgestellten Leistungsminderung nicht vor der achten Stunde nach dem Erwachen aus der Narkose gegeben.

Über diese absoluten Sicherheitsabstände hinaus ist sowohl den unter CI 581 wie auch den unter Methohexital behandelten Patienten zu empfehlen, in den nachsten vierundzwanzig Stunden nach dem Erwachen aus den Narkosen keine verantwortungsvolle Tätigkeit auszuüben.

ad B) Die Prüfung der Wirkungen und Nebenwirkungen des CI 581 und Methohexital ergaben folgende Resultate:

1) Dauer der Narkosen (Tabelle Seite 37)

Nach gleichen Dosen (2 mg pro kg Körpergewicht) ist nach Injektion von CI 581 eine durchschnittlich doppelt so lange Narkosedauer festzustellen, als nach Methohexital. Die mittlere Narkosedauer betrug

14 Min. und 30 Sek. nach CI 581
7 Min.und 24 Sek. nach Methohexital.

Die längste mit 2mg pro kg Körpergewicht bewirkte Narkose dauerte

32 Min. nach CI 581
10 Min. nach Methohexital.

Die kürzeste mit gleicher Dosis hervorgerufene Narkose dauerte

7 Min. nach CI 581
4 Min. nach Methohexital.

Es ist deutlich, daß die durch die gleichen Dosen bewirkten Narkosen individuell erheblichen Schwankungen unterworfen sind. Dies dürfte in erster Linie auf einen verschieden schnellen Abbau in der Leber zurückzuführen sein.

Insgesamt kann CI 581 nicht mehr als Kurznarkotikum bezeichnet werden.

Die durchschnittliche Zeitdauer vom Beginn der Injektion bis zum Einsetzen der Bewußtseinsänderung war bei beiden Präparaten etwa gleich:

45 Sek. nach CI 581
44 Sek. nach Methohexital.

Die deutlichsten Unterschiede zwischen beiden Präparaten in diesem Prüfungsabschnitt ergaben sich bei der Messung der Zeit vom ersten vokalen Kontakt bis zur vollkommenen Reorientierung. Sie dauerte

9 Min. u. 48 Sek. nach CI 581
1 Min. u. 24 Sek. nach Methohexital.

Die Traumerlebnisse und das Unbehagen nach CI 581 fallen zum größten Teil in diese Phase.

2) Blutdruckveränderungen (graphische Darstellungen Seite 43 ff)
Nach CI 581 stieg der systolische Blutdruck durchschnittlich um

28 % in der 2. Min. post injectionem,
36 % in der 4. Min. post injectionem.

Nach diesem Maximum in der 4. Minute, das in Einzelfällen 50 % betrug, fiel der systolische Blutdruck kontinuierlich ab. Er war jedoch noch um

6 % in der 60. Min. erhöht.

Der diastolische Blutdruck zeigte nach CI 581 mit

27 % in der 2. Min. sein Maximum.

Er fiel dann ebenfalls kontinuierlich ab und war in der 60. Min. um 1 % gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt.

Der erhebliche Anstieg des systolischen und des diastolischen Blutdruckes machen die Anwendung von CI 581, besonders bei bereits bestehendem Hypertonus, problematisch.

Nach Methohexital war nur der systolische Blutdruck während fünf Minuten leicht erhöht:

6 % in der 2. Min. post injectionem,
2 % in der 4. Min. post injectionem.

Nach 60 Minuten waren sowohl der systolische wie auch der diastolische Blutdruck um 0,9 % unter den Ausgangswert abgefallen.

3) Pulsfrequenzänderungen (graphische Darstellungen Seite 38 ff)
Die Pulsfrequenz stieg nach CI 581 um

33 % in der 2. Min. post injectionem,
43 % in der 6. Min. post injectionem.

30 Minuten nach der Injektion war die Pulsfrequenz noch um 15 % erhöht, und nach 60 Minuten war sie dann um 2 % gegenüber dem Ausgangswert abgesunken.
Nach Methohexital war ebenfalls ein schwacher Pulsfrequenzanstieg zu beobachten. Seinen höchsten Wert erreichte der Puls zwei Minuten nach der Injektion mit einem Anstieg von 19 %, er fiel dann kontinuierlich ab und erreichte durchschnittlich nach 18 Minuten wieder seinen Ausgangswert. 60 Minuten nach der Injektion war die Pulszahl um 5,2 % gegenüber dem Ausgangswert abgefallen.

4) Atemfrequenzveränderungen (graphische Darstellungen Seite 50)

Nach CI 581 war eine geringe Hypoventilation festzustellen. Die Atemfrequenz fiel in der ersten Minute nach der Injektion durchschnittlich von 16,7 Atemzügen pro Minute auf 10,7 Atemzüge pro Minute ab. In der dritten Minute nach der Injektion waren durchschnittlich 12,8 Atemzüge pro Minute zu zählen und fünf Minuten nach der Injektion waren die Ausgangswerte der Atemfrequenz wieder erreicht.
Künstliche Atemhilfe war bei keinem Probanden notwendig.
Das leichte Absinken der Atemfrequenz nach CI 581 stellt kein ernsthaftes Problem dar; die Atmung kann als ausreichend bezeichnet werden.
Nach Methohexital zeigte sich eine leichte Hyperventilation mit einem Anstieg der Atemfrequenz von 16,7 Atemzügen pro Minute auf 18,4 Atemzüge in der ersten Minute und 17,0 Atemzüge in der dritten Minute nach der Injektion. Danach erreichte die Atmung wieder ihre Ausgangsfrequenz.

5) Krämpfe (Tabelle Seite 51)

Bei zwei Probanden waren im Bereich der vom Plexus brachialis innervierten Muskulatur ein leichter, feinschlägiger Tremor festzustellen.
Störend wirken sich diese Krämpfe nur dann aus, wenn der operative Eingriff an dem vom Krampf erfassten Bereich zu erfolgen hat.

6) Singultus (Tabelle Seite 52)

Nach den CI 581 - Injektionen trat bei einem Probanden während der Narkose, bei einem anderen Probanden in der zweiten und dritten Stunde nach den Narkosen leichter Singultus auf.

Nachteilig ist der Singultus auch wiederum dann, wenn die Operation im betroffenen Gebiet erfolgt.
Nach Methohexital trat ebenfalls bei zwei Probanden ein leichter Singultus während der Narkose auf.

7) Sehstörungen (Tabelle Seite 53 )

Die Sehstörungen waren am stärksten unmittelbar nach dem Erwachen aus den Narkosen; sie nahmen dann kontinuierlich ab und waren nach zwei Stunden und dreißig Minuten wieder verschwunden.
Diese Sehstörungen werden von den Betroffenen als besonders unangenehm empfunden. Nachteilig für die Anwendung von CI 581 ist ferner, daß allein schon auf Grund dieser Sehstörungen die Patienten durchschnittlich drei Stunden nach den Narkosen in ihren Aktionen beeinträchtigt sind.
Nach Methohexital gab ein Proband in der ersten Stunde nach der Injektion "leichtes Verschwommensehen" an.

8) Erbrechen und Übelkeit (Tabelle Seite 54-55)

Nach CI 581 - Narkosen traten bei 50 % der Probanden Erbrechen oder Brechreiz, bei 83 % der Probanden Übelkeit auf. Beide Erscheinungen waren dann am stärksten, wenn die Probanden in der ersten und zweiten Stunde nach dem Erwachen aus den Narkosen aufgestanden sind.
Auch das Auftreten von Erbrechen und Übelkeit nach CI 581 ist selbstverständlich eine für den Patienten selber und für das Krankenhauspersonal unangenehme Komplikation.
Nach Methohexital gab lediglich der Proband, der auch leichte Sehstörungen nach Methohexital hatte, geringfügige Übelkeit an.

9) Lokale Verträglichkeit (Tabelle Seite 56)

Sowohl nach den Injektionen von CI 581 als auch nach Methohexital waren bei keinem Probanden lokale Reizerscheinungen an der Injektionsstelle zu erkennen.
Die lokale Verträglichkeit kann somit bei beiden Präparaten als gut bezeichnet werden.

ad c) Bei der Beantwortung der Fragen, welche die Annehmlichkeit der beiden Narkosemittel für den Patienten betreffen, ergaben sich ebenfalls Unterschiede in der Beurteilung der beiden Präparate.

Die Tabelle auf Seite 57 zeigt, daß es besonders das Erwachen aus den CI 581 - Narkosen war, das den Probanden weniger angenehm erschien. Der Grund für die teilweise Ablehnung des CI 581 ist in dem von den Probanden beschriebenen Gefühl der "passiven Hilfslosigkeit" in der Erwachensphase zu suchen. In dieser Phase sind Sinneseindrücke aus der Umgebung schon wahrnehmbar, aber eine Koordinierung dieser Eindrücke oder eine adäquate Reaktion ist noch nicht möglich. Dieser Zustand verursachte beim größten Teil der Probanden Unbehagen, bei einem kleineren Teil sogar Ängstlichkeit.

Traumerlebnisse (Tabellen Seite 60 - 63)

Die Ähnlichkeit der Träume nach CI 581 - Injektionen weist darauf hin, daß CI 581 auf bestimmte Großhirnzentren kataleptische Wirkung hat. Es fällt auf, daß die Zentren für die drei von den Probanden hauptsächlich beschriebenen Traumeindrücke, nämlich Farbensehen, Bewegungswahrnehmung, irreale Phantasiesphäre, im Großhirn räumlich benachbart in den Areae 17, 18 und 19 lokalisiert sind.

Hinsichtlich der klinischen Verwendung von CI 581 ist die Frage zu stellen, ob diese Traumerlebnisse, die der Hälfte der Probanden jedenfalls nicht angenehm erschien, den Patienten zugemutet werden kann.

## VI. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Diese Versuchsreihe wurde unter dem Gesichtspunkt durchgeführt, ein neuentwickeltes, als Kurzanaesthetikum empfohlenes Präparat, CI 581 (2-orthochlorophenyl-2-methylamino-cyclohexanon-hydrochlorid), das als "Nichtbarbiturat" die Organschädigungen der Barbiturate nicht bewirken soll, auf seine klinische Verwendbarkeit hin zu prüfen.

Zu diesem Zweck wurde CI 581 und das Barbiturat Methohexital vergleichenderweise in einer Doppelversuchsreihe an zwölf freiwilligen, gesunden Versuchspersonen erprobt. Dabei wurden ermittelt:

a) die Leistungsminderung und in Abhängigkeit davon die Straßen- und Verkehrsfähigkeit nach CI 581- und Methohexital - Narkosen;
b) die klinischen Wirkungen und Nebenwirkungen von CI 581 und von Methohexital;
c) das subjektive Empfinden der beiden Narkosen durch die Versuchspersonen.

ad a) Die Prüfung der Leistungsminderung zeigte, daß eine Stunde nach dem Erwachen aus der Narkose die Leistungsminderung nach CI 581 mit 70,4 % gegenüber 18,6 % nach Methohexital 3,8 mal größer war. Acht Stunden nach dem Erwachen hatten sich die Leistungsminderungskurven mit 11,5 % nach CI 581 und 8,8 % nach Methohexital jedoch angenähert.
Nach CI 581-Narkosen ist die Straßen- und Verkehrsfähigkeit nicht vor zehn Stunden, nach Methohexital nicht vor acht Stunden nach dem Erwachen aus der Narkose erreicht. Innerhalb 24 Stunden nach beiden Narkosen sollten die Patienten keine Verantwortung fordernde Tätigkeit ausüben.

ad b) Die Prüfung der Narkosedauer ergab, daß nach CI 581 die Narkosedauer - bei gleicher Dosis - doppelt so lange ist als nach Methohexital.
Mit einer durchschnittlichen Narkosedauer von über 14 Minuten kann CI 581 nicht mehr als Kurznarkotikum bezeichnet werden.

Die Zeit vom ersten vokalen Kontakt nach den Narkosen bis zur vollkommenen Reorientierung war nach CI 581 7,5 mal länger als nach Methohexital. Diese Erwachensphase wurde von den Probanden als ein Zustand "passiver Hilfslosigkeit" bezeichnet, der Unbehagen oder teilweise auch Ängstlichkeit hervorrief.

Bei der Prüfung der Nebenwirkungen zeigte sich, daß nach CI 581 eine Reihe von Erscheinungen auftreten, die die Anwendung von CI 581 problematisch werden lassen.

1) Der systolische und der diastolische Blutdruck erfahren nach Injektion von CI 581 eine starke und langanhaltende Erhöhung. Eine maximale Steigerung des systolischen Blutdruckes war in der 4. Minute nach der Injektion mit einem durchschnittlichen Anstieg von 36 % festzustellen. 60 Min. nach der Injektion war der systolische Blutdruck immer noch um 6 % gegenüber dem Ausgangswert erhöht.
Der diastolische Blutdruckanstieg erreichte bereits in der 2. Minute sein Maximum mit einer durchschnittlichen Erhöhung von 27 %. 60 Minuten nach der Injektion war der diastolische Blutdruck um 1 % erniedrigt.

2) Die Pulsfrequenz hatte in der 6. Minute nach der Injektion ihr Maximum mit einem durchschnittlichen Anstieg von 43 %. 30 Minuten nach der Injektion war die Pulsfrequenz noch um 15 % erhöht und nach 60 Minuten war sie um 2 % gegenüber dem Ausgangswert abgesunken.

3) Sämtliche Probanden gaben nach dem Erwachen aus der CI - 581-Narkose starke Sehstörungen an, die in abnehmender Intensität durchschnittlich zweieinhalb Stunden anhielten.

4) Bei 50 % der Probanden trat Erbrechen und bei über 80 % trat nach den CI 581-Narkosen Übelkeit auf.

5) Geringgradige Myokloni der Arme zeigten während der CI 581-Narkose zwei der zwölf Probanden.

6) Alle Probanden hatten wahrend der CI 581-Narkose Träume irrealen Inhalts. Sechs Probanden bezeichneten den Traum als "angenehm", fünf als "indifferent" und ein Proband empand ihn als "unangenehm".

ad c) Die Befragungen nach dem subjektiven Empfinden der Narkosen ergab folgendes Bild:

Die Einleitung der CI 581-Narkosen fanden fünf der zwölf Probanden "angenehm" und sieben empfanden sie "indifferent"; während die Einleitung der Methohexital-Narkosen elf Probanden als "angenehm" und einer als "indifferent" bezeichnete.

Das Erwachen aus den CI 581-Narkosen beurteilten vier Probanden als "angenehm", sechs als "indifferent" und zwei als "unangenehm"; dagegen hielten elf der zwölf Probanden das Erwachen aus der Methohexital-Narkose für "angenehm" und einer für "indifferent".

Noch einmal der CI 581-Narkose wollten sich sieben Probanden unterziehen lassen; drei Probanden lehnten dies ab; und zwei Probanden waren sich in der Beantwortung dieser Frage unschlüssig.
Demgegenüber erklarten sich alle zwölf Probanden bereit, sich noch einmal der Methohexital-Narkose unterziehen lassen zu wollen.

## VII Literaturnachweis

1. Bjarnesen, W., Corssen, G.

CI 581, a new non-barbiturate short-acting anesthetic for surgery in burns

Michigan Medicine
Febr. 1967

2. Bjarnesen, W., Corssen, G.

Recent advances in intravenous anesthesia

J. Am. A Nurse Anesthesists
34, 416, 1966

3. Chang, T., et al.

Metabolic disposition of CI 581 in laboratory animals and in man.

Fed. Proc.
24, 268, 1965

4. Chapius, F.

Der Labyrinth-Test

Verlag Hans Huber
Bern und Stuttgart

5. Chen, G.

The neuropharmacology of CI 581

J. Pharmac. exp. Ther.
152, 332, 1966

6. Chen, G., Glazko, A., Kaump, D.

Revised laboratory summary

Research Division
Parke, Davis & Co, Ann Arbor (Michigan)

4. Febr. 1965

7. Climie, C. R.

Report CI 581 - 9

Research Division
Parke, Davis & Co

Okt. 1966

8. Corssen, G., Domino, E. F.

Dissociative Anesthesia:

Further pharmacologic studies and first clinical experience with the Phencyclidine derivative CI 581

Anesthesia and Analgesia
45, 29, 1966

9. Dill, W. A., Chang, T., Petersen, L., Glazko, A. J.

Metabolic disposition of CI 581 in laboratory animals

Memo to Research Division
Parke, Davis & Co
21. Nov. 1963

10. Doenicke, A.

Beeinträchtigung der Verkehrssicherheit durch Barbituratmedikation und durch Kombination Barbiturat / Alkohol

Arzneimittel-Forschung 12, 1050, 1955

11. Domino, E.F., Chodoff, P., Corssen, G.

Pharmacologic effects of CI 581; a new dissociative anesthetic in man

J. Clin. Pharmacol. and Ther. 6, 279, 1965

12. Düker, H.

Der Konzentrations-Leistungs-Test

Verlag für Psychologie Dr. C. J. Hogrefe, Göttingen

13. Falls, H. F., Hoy, J. E., Corssen, G.

CI 581: anesthetic for office ophthalmic surgery

Am. J. Ophthalm. 61, 1095, 1966

14. Greifenstein, F. E.

Discussion of dissociative anesthesia

Research Division Parke, Davis, Ann Arbor

31. März 1965

15. Greifenstein, F. E., De Vault, M. Yoshitaka, J., Gajewski, J. E.

A study of 1-Wryl Cyclohexyl Amin for anesthesia

Anesthesia and Analgesia 37, 283, 1958

16. Helrich, M.

Report CI 581 - 8

Research Division Parke, Davis & Co Okt. 1966

17. Hiltmann, H.

Kompendium der psychodiagnostischen Tests

2. Auflage 1966 Verlag Hans Huber Bern und Stuttgart

18. Horatz, K.

Zur Frage der gesteuerten Narkose-beendigung

Anaesthesist 9, 136, 1960

19. Kaump, D. H.

Preclinical toxicological studies on CI 581

Memo to Research Division Parke, Davis & Co 10. Dez. 1963

20. Kaump, D. H.

Toxicological studies
on CI 581;
Acute toxicity in dogs

Memo to Research Division
Parke, Davis & Co, Ann Arbor
5. Jan. 1965

21. Kaump, H. D., Fisken, R. A.,
Schardein, J. D., Reutner, T. F.

Local tolerance studies
on CI 581 following intra-
arterial injektion in
rats and dogs

Research Division
Parke, Davis & Co, Ann Arbor
20. Jan. 1967

22. Kuschinsky, G., Lüllmann, H.

Kurzes Lehrbuch der
Pharmakologie

2. Auflage 1966
Thieme Verlag, Stuttgart

23. Lear, E., Suntax, R.,
Fallin, J. M., Chiron, A. E.

Cyclohexamine (CI 400)
A new intravenous agent

Anesthesiology
20, 330, 1959

24. McCarthy, D. A.

Preanesthetic
medication for
antagonism of the
rise in blood pressure
produced by CI 581

Memo to Research Division
Parke, Davis & Co
10. Sept. 1964

25. McCarthy , D. A.

Activity of the known metabolic
degradation product of CI 581
in pigeons and monkeys

Research Division Parke, Davis & Co
Ann Arbor
16. November 1966

26. McCarthy, D. A., Chen, G. M.

General anesthetic action
of 2-(o-chlorophenyl) -
2-methylaminocyclo-
hexanon hydrochlorid
in the rhesus monkey

Fed. Proc.
24, 268, 1965

27. McCarthy, D. A., Chen, G. M.

Behavioral and cardiac
responses of dogs following
CI 581, injected directly
into one carotid artery

Research Division Parke, Davis & Co
Ann Arbor
26. Okt. 1966

28. Post, H.

Psychodiagnostische Untersuchungen über den Einfluß einiger wichtiger Pharmaka und ihrer Kombination mit Alkohol auf die menschliche Leistungs- & Konzentrationsfähigkeit
(Dissertation~~arbeit~~ 1965)

29. Research Division
Parke, Davis & Co

Clinical summary:
studies as a surgical anesthetic in
16 trials

10. Okt. 1966

30. Roberts, F. W.

A new intramuscular anesthetic for small children

Report to Parke, Davis & Co
(Protokoll 581 - 12)

31. Boehring, K.

Intravenöse Kurznarkose in der Praxis

Medizinische Klinik
50, 1671, 1955

32. Waldeyer, A.

Anatomie des Menschen
II. Teil
3. Auflage 1965

Verlag Walter de Gruyter & Co
Berlin

33. Wheelock, R. M.

The effect of CI 581
on experimental
ventricular tachycardia
in dogs

Memo to Research Division
Parke, Davis & Co
29. April 1966

## L e b e n s l a u f

Mein Name ist Michael Emmert. Ich bin am 2.Juli 1936 in Friedrichshafen (Bodensee) geboren. Nach dem Besuch der Volksschule absolvierte ich eine Lehre als Textil-Industriekaufmann.

Im Alter von zwanzig Jahren habe ich begonnen mich an den Baslern Privatschulen "Athenaeum" und "Minerva" auf das Abitur vorzubereiten. Am 7.März 1961 bestand ich in Freiburg (Breisgau) die Schulfremden-Reifeprüfung.

In Basel und Bonn studierte ich zunächst drei Semester Evangelische Theologie.

Zum Wintersemester 1962/63 wechselte ich zur Medizinischen Fakultät. In Bonn habe ich dann sechs und in München fünf Semester Medizin studiert. Am 9.August 68 schloß ich in München das Medizinische Staatsexamen ab.